



Ostalo

STRANICA SPONZORA / SPONSOR'S PAGE

Other

## Gliklazid u tableti s prilagođenim oslobađanjem: sulfonilurea s dokazanom koristi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 i pratećim kardiovaskularnim bolestima

## Gliclazide in modified release formulation: the sulphonylurea with proven benefits for patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant cardiovascular diseases

**Breda Barbič-Žagar, Ronald Korthouwer**

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

**SAŽETAK:** Dijabetes je kronična bolest čija pojavnost u svijetu raste. Uz promjene životnog stila, farmakološka terapija je gotovo neophodna kako bi se postigla optimalna glikemijska kontrola. Gliklazid u novim tabletama s prilagođenim oslobađanjem (gliklazid MR) je najnovija inovacija među sulfonilureama. Gliklazid MR u doziranju od jednom dnevno pruža povoljan kardiovaskularni profil, dokazanu zaštitu od kardiovaskularnih komplikacija, a kod pacijenata s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega nema potrebe za prilagodbom doze. Ima minimalan utjecaj na težinu tijela i hipoglikemiju, što inače predstavlja uobičajenu zapreku idealnoj kontroli glikemije i najučestaliju nuspojavu sulfonilurea. Od nedavno je Gliclada<sup>®</sup>, prvi generički gliklazid u tableti s prilagođenim oslobađanjem, dostupan i u Hrvatskoj.

**KLJUČNE RIJEČI:** dijabetes, sulfonilurea, gliklazid, tableta s prilagođenim oslobađanjem, kardiovaskularne komplikacije

**ABSTRACT:** Diabetes is a chronic disease that is growing in prevalence worldwide. In addition to lifestyle changes, the pharmacological therapy is almost necessary to achieve optimal glycaemic control in management of diabetes. Gliclazide in the new modified release formulation (gliclazide MR) is the latest innovation in sulphonylureas. Gliclazide MR offers once daily dosing, favourable cardiovascular profile, proven protection against cardiovascular complications and no need for dose adjustments in patients with mild to moderate renal failure. It demonstrates minimal effect on body weight and hypoglycaemia, which is a common barrier to ideal glycaemic control and the most common adverse reactions of sulphonylureas. Recently Gliclada<sup>®</sup>, the first generic gliclazide in modified release formulation, has also become available in Croatia.

**KEYWORDS:** diabetes, sulphonylureas, gliclazide, modified release formulation, cardiovascular complications



**D**ijabetes je kronična bolest čija pojavnost u svijetu raste. Procjene za 2007. godinu pokazuju da 8,4% Europljana ima dijabetes. Procijenjena učestalost među odraslim stanovnicima u Hrvatskoj iste godine iznosila je 5,8%<sup>1</sup>. Problem dijabetesa će nastaviti rasti starenjem populacije, uz porast učestalosti pretilosti i povećanja dijabetesa tipa 2 kod djece i adolescenata.

Uz dodatak dijeti, kontroli tjelesne težine i tjelovježbi, farmakološka terapija je gotovo neophodna kako bi se postigla optimalna glikemijska kontrola dijabetičara. U posljednjim paneuropskim smjernicama o dijabetesu, predijabetesu i kardiovaskularnim bolestima, predlaže se odabir lijekova sukladno glukometaboličkom stanju. Odabir sulfonilurea se predlaže u slučaju manjka inzulina<sup>2</sup>.

Sulfoniluree predstavljaju klasu oralnih hipoglikemika koji se naširoko koriste za liječenje dijabetesa tipa 2 već više od pedeset godina. Oni proizvode snažan učinak snižavanja glukoze u krvi stimulirajući izlučivanje inzulina iz beta-stanica otočica gušterače.

Gliklazid je u novim tabletama s prilagođenim oslobađanjem (gliklazid MR) najnovija inovacija među sulfonilureama. Formula s prilagođenim oslobađanjem je omogućila smanjenje doze aktivne tvari u jednoj tableti s 80 mg gliklazida IR (neposredno oslobađanje) na 30 mg, dok se zadržala jednaka učinkovitost i sigurnost. Kod tablete s prilagođenim oslobađanjem, efektivno trajanje aktivne tvari je također produljeno; stoga je potrebna samo jedna doza dnevno<sup>3</sup>. Dokazano je da ima određene prednosti pred ostalim članovima ove skupine, kao što je niži rizik od hipoglikemije<sup>4</sup>, očuvanje funkcije beta-stanica<sup>5</sup> i vaskuloprotektivni potencijal neovisno o kontroli glukoze<sup>3,6-8</sup>. Gliklazid također čuva sposobnost preokondicioniranja miokarda<sup>9,10</sup>, zaštitnog mehanizma koji ograničava oštećenje zbog djelovanja ishemijskih epizoda. Za razliku od starijih predstavnika sulfoniluree, pokazuje selektivnost za ATP-osjetljive kalijeve kanale u gušterači te, posljedično, nema značajan utjecaj na ATP-osjetljive kalijске kanale u krvnim žilama. Stoga predstavlja siguran odabir za pacijente s dijabetesom koji imaju prateću kardiovaskularnu bolest<sup>11</sup>.

Prevenција kardiovaskularnih komplikacija s gliklazidom MR je dokazana u najvećoj studiji morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, tj. u studiji ADVANCE<sup>12</sup>. U toj studiji je 11.140 pacijenata s dijabetesom tipa 2 randomizirano ili na standardnu kontrolu glukoze ili intenzivnu kontrolu glukoze, definiranu kao korištenje gliklazida MR plus ostalih lijekova sukladno s potrebama kako bi se postigao HbA1c od 6,5% ili manje. Uporaba lijekova za snižavanje arterijskog tlaka, hipolipemika i anti-trombocitne terapije bila je slična kod obje skupine lije-

**D**ijabetes is a chronic disease that is growing in prevalence worldwide. As of 2007, estimations show that 8.4% of Europeans have diabetes. The estimated prevalence in Croatia among adults in 2007 was 5.8%<sup>1</sup>. The burden of diabetes will continue to grow with the growing elderly population, the rising prevalence of obesity and the increase of type 2 diabetes in childhood and adolescence.

In addition to dietary measures, body weight control and physical exercise, the pharmacological therapy is almost necessary to achieve optimal glycaemic control in management of diabetes. In the latest pan-European guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease, selection of medicine based on glucometabolic situation is suggested. Sulphonylureas are proposed to be selected in the case of insulin deficiency<sup>2</sup>.

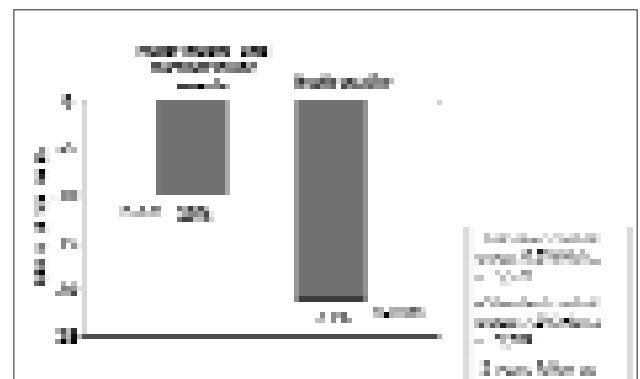
Sulphonylureas are a class of oral hypoglycaemic agents that have been widely used for the treatment of type 2 diabetes for more than 50 years. They produce a strong blood-glucose lowering effect by stimulating insulin secretion from the beta-cells of the pancreatic islets.

Gliclazide in the new modified release formulation (gliclazide MR) is the latest innovation in sulphonylureas. The modified release formulation has enabled a reduction of the dose of the active substance in one tablet from 80 mg gliclazide IR (immediate release) formulation to 30 mg, while maintaining the same efficacy and safety. With the modified release formulation, the effective duration of the active substance was also prolonged; therefore, only one dosage daily is required<sup>3</sup>. It was proven to have some advantages over the other members of this group, such as a lower risk for hypoglycaemia<sup>4</sup>, preserving beta-cell function<sup>5</sup> and vasculoprotective potential independent of the glucose control<sup>3,6-8</sup>. Gliclazide also preserves myocardial preconditioning<sup>9,10</sup>, a protective mechanism that limits the damage of an ischemic event. It shows, unlike older sulphonylureas, high selectivity for ATP-sensitive potassium channels in the pancreas and, consequently, does not have any significant effect on ATP-sensitive potassium channels in blood vessels. Therefore, it is a safe choice for diabetic patients with concomitant cardiovascular disease<sup>11</sup>.

The prevention of cardiovascular complications by gliclazide MR has been proven in the biggest morbidity and mortality trial in type 2 diabetics, i.e. the ADVANCE study<sup>12</sup>. In this study 11,140 patients with type 2 diabetes were randomly assigned to undergo either standard glucose control or intensive glucose control, defined as the use of gliclazide MR plus other drugs as required to achieve an

**Figure 1.** Relative risk reduction after intensive glycaemic control with gliclazide MR-based therapy versus standard glycaemic control.

**Note:** Microvascular events include nephropathy and retinopathy; macrovascular events include death from cardiovascular causes, non-fatal stroke and non-fatal myocardial infarction.





kom razdoblja praćenja. Kod konačne posjete, 70,4% pacijenata koji su primali gliklazid MR je koristilo 120 mg lijeka dnevno. Nakon srednjeg vremena praćenja od pet godina, glikemijska kontrola je u skupini s intenzivnom kontrolom snižena (HbA1c = 6,5%) u usporedbi sa standardnom glikemijskom kontrolom (HbA1c = 7,3%). U skupini s intenzivnom kontrolom je ustanovljena značajna relativna redukcija kombiniranih makro- i mikrovaskularnih epizoda za 10% i nefropatije za 21% (Slika 1).

Gliklazid je pokazao svoju dodatnu vrijednost također i u kombinaciji s metforminom, tiazolidindionima, inhibitorima alfa-glukozidaze i inzulina.<sup>4,13-15</sup> Dobro je poznato da je dijabetes tipa 2 progresivna bolest. Funkcioniranje beta-stanica gušterače se u nekoliko godina smanji na razinu na kojoj monoterapija gliklazidom, kao i s bilo kojim drugom sulfonilureom, nije dostatna kako bi se adekvatno kontrolirala glikemija. U takvim slučajevima je potrebna kombinirana terapija antidijabetičima.

Od nedavno je Gliclada® (proizvodi Krka), prvi generički gliklazid u tableti s prilagođenim oslobađanjem, dostupan i u Hrvatskoj. U potpunosti je usporediv s izvornim proizvodom kao što su pokazala in vitro testovi otapanja kao i in vivo studije bioekvivalencije. To je proizvod sa već dobro etabliranim međunarodnim kliničkim iskustvima, obzirom da je već registriran u 25 zemalja diljem Europe<sup>16</sup>. Ova učinkovitost i sigurnost u svakodnevnoj kliničkoj praksi potvrđena je također u vlastitoj kliničkoj studiji, studiji GliSafe<sup>17</sup>. U toj studiji je Krkin gliklazid MR pokazao smanjenje prosječne jutarnje vrijednosti glukoze u plazmi natašte s 9,7 mmol/l na 6,7 mmol/l bez potrebe za farmakološkim ili ostalim terapijskim intervencijama zbog neželjenih reakcija. Terapija ovim lijekom je ocijenjena kao "odlična" ili "vrlo dobra" kod više od 90% pacijenata.

Gliklazid pruža nekoliko prednosti u liječenju dijabetesa tipa 2: jednodnevno doziranje, povoljan kardiovaskularni profil, dokazana zaštita od kardiovaskularnih komplikacija, a u pacijenata s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega nema potrebe za prilagodbom doze. Ima minimalan učinak na tjelesnu težinu i nisku pojavnost hipoglikemije. Ove prednosti čine gliklazid MR vrlo prikladnim i za početnu terapiju i ranu kombiniranu terapiju s metforminom, tiazolidindionima i inzulinom.

Krkin gliklazid MR je novi član skupine antidijabetičkih proizvoda, koji također uključuju i Meglimid® (glimiperid). To je prvi generički gliklazid u ovom obliku u Hrvatskoj i dostupan je pacijentima bez ikakvog dodatnog plaćanja.

Received: 2<sup>nd</sup> Oct 2009

E-mail: ronald.korthouwer@krka.biz

## Literature:

1. Estimated prevalence of diabetes by country, 2003, 2007 and 2025, Europe. URL: <http://www.ws3.heartstats.web.baigent.net> (1<sup>st</sup> Oct 2009)
2. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007;28:88-136.
3. Drouin P, Diamicon MR Study Group. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double blind, randomised, multinational study. J Diabetes Complications. 2000;14(4):185-91.
4. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: a double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest. 2004;4:535-542.
5. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice. 2005;70(3):291-297.
6. Scherthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic and vasoprotective effects. Metabolism. 2003; 52 (8) Suppl 1: 29-34
7. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. Metabolism. 2000; 49 (10) Suppl 2: 17-20.
8. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. J Diabetes Complications. 2000;14:201-206.
9. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K(ATP) channels to gliclazide. Diabetologia. 1999;42(7): 845-8.
10. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effect of sulfonylureas: lessons from studies of cloned KATP channels. J Diabetes Complications. 2000;14:192-6.



11. Maddock H, Siedlecka S, Yellon D. Myocardial protection from either ischemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2004; 18:113-9.
12. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
13. Quatraro A, Consoli G, Ceriello A, Gougliano D. Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a 1-year follow-up. *Diabetes Metab*. 1986;12:315-318.
14. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repaglinide vs. Gliclazide in combinations with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabetic Medicine*. 2003;20:935-41.
15. Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, Matthews DR, Charbonnel, BH. One-year glycaemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):141-7.
16. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2009.
17. Macko M. GliSafe: Non-intervention clinical efficacy and safety monitoring of Gliclada in diabetes mellitus type 2 patients therapy. Retrospective study. *Interná med*. 2009;9(4):223.