



Ostalo

Other

Gliklazid u tableti s prilagođenim oslobađanjem — sulfonilurea s dokazanom koristi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 u monoterapiji i kombiniranoj terapiji

Gliclazide in modified release formulation — the sulphonylurea with proven benefits for patients with type 2 diabetes mellitus in monotherapy and in combination therapy

Breda Barbič-Žagar*, Darja Milovanovič Jarh

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

SAŽETAK: Dijabetes je kronična bolest čija pojavnost u svijetu raste. Prema procjenama 2007. godine je 8,4% Europljana bolovalo od dijabetesa, a očekuje se i daljnji porast učestalosti bolesti. Uz promjene životnog stila, u terapijskom pristupu dijabetesu često je neophodna farmakološka terapija kako bi se postigla optimalna kontrola glikemije. Gliklazid MR, najnovija inovacija kod sulfonilurea, omogućava doziranje jednom dnevno, povoljan kardiovaskularni profil i dokazanu zaštitu od kardiovaskularnih komplikacija. Štoviše, ima minimalan učinak na tjelesnu masu i hipoglikemiju. Ove prednosti čine gliklazid MR vrlo prikladnim za početnu monoterapiju i za ranu kombiniranu terapiju metforminom, tiazolidindionima i inzulinom. Nedavno objavljena studija je pokazala visoku stopu neuspjeha kod terapije s metforminom. Kod pacijenata kod kojih monoterapija metforminom nije dovela do odgovarajuće kontrole glikemije, kombinacija gliklazida i metformina bi se mogla pokazati učinkovitom. U mnogim kliničkim ispitivanjima kombinacija gliklazida i metformina je osigurala učinkovitiju kontrolu glikemije u usporedbi s monoterapijom gliklazidom ili metforminom te se pokazalo da ima dobar sigurnosni profil s obzirom na hipoglikemijske epizode. Učinkovitost i sigurnost Gliclada®, prvog generičkog gliklazida u formulaciji s prilagođenim oslobađanjem, potvrđena je u kliničkoj studiji GliSafe.

KLJUČNE RIJEČI: dijabetes, sulfonilurea, metformin, kombinirana terapija, gliklazid.

SUMMARY: Diabetes is a chronic disease that is growing in prevalence worldwide. According to estimations 8.4% of the Europeans had diabetes in 2007, and the population is expected to grow further. In addition to lifestyle changes, pharmacological therapy is often necessary to achieve optimal glycaemic control in the management of diabetes. Gliclazide MR, the latest innovation in sulphonylureas, offers once-daily dosing, a favorable cardiovascular profile, and proven protection against cardiovascular complications. Moreover, it has a minimal effect on body weight and hypoglycaemia. These advantages make gliclazide MR suitable for both initial monotherapy and early combination therapy with metformin, thiazolidinediones and insulin. A recently published study showed a high secondary failure rate on metformin. In patients in whom monotherapy with metformin has not led to adequate glycaemic control, the combination of gliclazide and metformin might prove effective. In many clinical trials the combination of gliclazide and metformin provided superior glycaemic control compared with gliclazide or metformin monotherapy and showed to have a good safety profile regarding hypoglycaemic events. The efficacy and safety of Gliclada®, the first generic gliclazide in modified release formulation, were confirmed in GliSafe study.

KEYWORDS: diabetes, sulphonylureas, metformin, combination therapy, gliclazide.

CITATION: Kardio list. 2010;5(8-9):127-132.

Dijabetes predstavlja kroničnu bolest čija pojavnost u svijetu raste. Procjene za 2007. godinu su pokazale da 8,4% Europljana ima dijabetes. Procijenjena učestalost među odraslima Republike Hrvatske tijekom 2007. godine je iznosila 9,5%¹. Problem dijabetesa će nastaviti rasti starenjem populacije, porastom učestalosti pretilosti i povećanje učestalosti dijabetesa tipa 2 kod djece i adolescenata.

Kao dodatak dijeti, kontroli tjelesne mase i tjelovježbi, u liječenju dijabetesa često je neophodna farmakološka terapija kako bi se postigla optimalna kontrola glikemije. U posljednjim paneuropskim smjernicama o dijabetesu, predijabetesu i kardiovaskularnim bolestima, predlaže se odabir lijekova sukladno s glukometaboličkim stanjem². Obzirom da je dijabetes progresivna bolest obično je potre-

Dijabetes is a chronic disease that is growing in prevalence worldwide. Estimations for 2007 showed that 8.4% of Europeans had diabetes. The estimated prevalence in Croatia among adults in 2007 was 9.5%¹. 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, pharmacological therapy is often necessary to achieve optimal glycaemic control in the management of diabetes. In the latest pan-European guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease, selection of medicines based on glucometabolic situation is suggested². Because diabetes is a progressive disease it



ban trajan nadzor nad terapijom kako bi se održala kontrola glikemije^{2,3}.

Skupina sulfonilurea predstavlja klasu oralnih hipoglikemika koji se uvelike koriste za liječenje dijabetesa tipa 2 već više od 50 godina. Ovi lijekovi proizvode snažan učinak snižavanja vrijednosti glukoze u krvi stimulirajući izlučivanje inzulina iz beta-stanica otočića gušterače.

Gliklazid u tabletama s prilagođenim oslobađanjem (gliklazid MR) predstavlja inovaciju među sulfonilureama. Održavajući istu učinkovitost i sigurnost kao gliklazid IR (trenutno oslobađanje), formulacija s prilagođenim oslobađanjem omogućava produljenje učinkovitog trajanja aktivne supstance, što omogućuje doziranje jednom dnevno⁴. Dokazano je da ima određene prednosti pred ostalim članovima ove skupine, kao što je niži rizik od hipoglikemije⁵, očuvanje funkcije beta-stanica⁶ i vaskuloprotektivni potencijal neovisan o kontroli glukoze^{4,7-9}. Gliklazid također čuva sposobnost prekondicioniranja miokarda^{10,11}, zaštitni mehanizam koji ograničava oštećenje zbog epizoda ishemije. Gliklazid je također pokazao svoju dodatnu vrijednost u kombinaciji s metforminom, tiazolidindionima, inhibitorima alfa-glukozidaze i inzulinom^{5,12-14}.

Metformin se općenito u međunarodnim smjernicama preporuča kao primarna terapija. Međutim, nedavno objavljena studija, koja je uključila 1.799 pacijenata s dijabetesom tipa 2, pokazala je visoki sekundarni stupanj neuspjeha na metforminu od 42% ispitanika¹⁵. Ovo je srednja godišnja stopa neuspjeha od 17% godišnje. Pacijenti koji nisu bili uspješno kontrolirani metforminom mogli bi imati koristi dodatkom još jednog antidijabetika koji djeluje sinergistički u kombinaciji s metforminom.

Kod pacijenata kod kojih monoterapija metforminom nije dovela do odgovarajuće kontrole glikemije, kombinacija gliklazida i metformina bi se mogla pokazati učinkovitom. Gliklazid i metformin imaju sinergistički učinak, pošto oba lijeka u poboljšanju tolerancije glukoze djeluju različitim primarnim mehanizmima djelovanja. U mnogim kliničkim studijama je kombinacija gliklazida i metformina pružila superiornu kontrolu glikemije u usporedbi s monoterapijom gliklazidom ili metforminom⁵. U studiji GUIDE, dodatak gliklazida s prilagođenim oslobađanjem uz metformin i dijetu rezultiralo je 1% sniženjem vrijednosti HbA1c⁵ (Slika 1).

typically requires ongoing therapeutic adjustments to maintain glycaemic control^{2,3}.

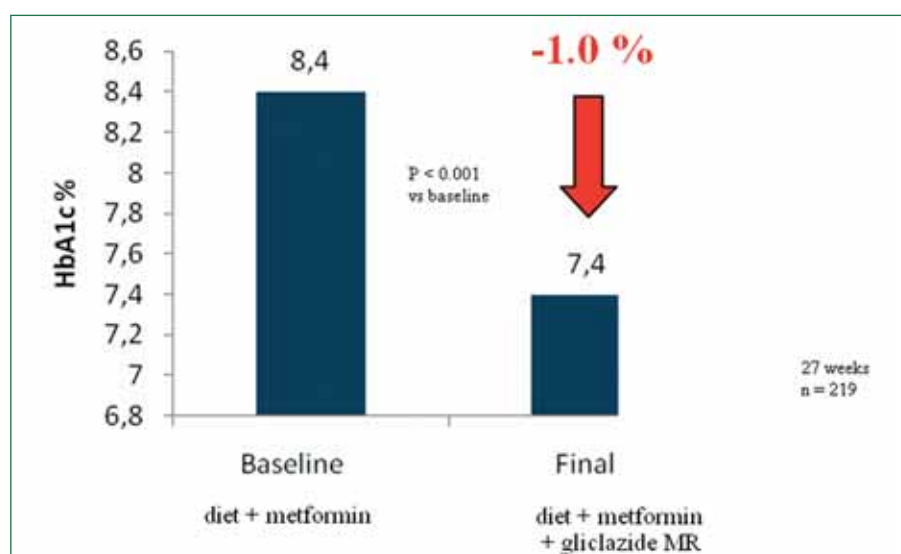
Sulphonylureas are a class of oral hypoglycaemic agents that have been widely used for the treatment of type 2 diabetes for more than 50 years. They produce a strong blood-glucose lowering effect by stimulating insulin secretion from the beta-cells of the pancreatic islets.

Gliclazide in the new, modified release formulation (gliclazide MR) is the latest innovation in sulphonylureas. While maintaining the same efficacy and safety as gliclazide IR (immediate release), the modified release formulation enables prolongation of effective duration of the active substance and, hence, one-daily dosage⁴. It was proven to have certain advantages over the other members of this group, such as a lower risk for hypoglycaemia⁵, preserved beta-cell function⁶ and vasculoprotective potential independent of the glucose control^{4,7-9}. Gliclazide also preserves myocardial preconditioning^{10,11}, a protective mechanism that limits the damage of an ischemic event. Gliclazide has also shown its added value in combination with metformin, thiazolidinediones, alfa-glucosidase inhibitors and insulin^{5,12-14}.

Metformin is generally recommended as first-line therapy in the international guidelines. However, a recently published study, in which 1799 type 2 diabetic patients were included, showed a high secondary failure rate on metformin of 42% of the patient population studied¹⁵. This is a mean failure rate of 17% per year. The patients that are not controlled on metformin alone might benefit from the addition of another oral antidiabetic agent that works synergistically in combination with metformin.

In patients in whom monotherapy with metformin has not led to an adequate glycaemic control, the combination of gliclazide and metformin might be of benefit. Gliclazide and metformin have a synergistic effect, since both agents act to improve glucose tolerance by a different primary mechanism of action. In many clinical trials the combination of gliclazide and metformin provided superior glycaemic control compared with gliclazide or metformin monotherapy⁵. In the GUIDE study, the addition of gliclazide modified release formulation to a diet and metformin was associated with a 1% decrease of HbA1c⁵ (Figure 1).

Figure 1. Additional effect of gliclazide MR on glycated haemoglobine (%) in combination therapy.





Gliklazid MR ne poboljšava samo kontrolu glikemije kada se koristi u kombinaciji s metforminom nego ta kombinacija također ima dobar sigurnosni profil obzirom na pojavu hipoglikemijskih epizoda⁵.

Gliclada[®], koju proizvodi Krka, predstavlja prvi generički gliklazid s formulacijom s prilagođenim oslobađanjem. U potpunosti je usporediv s izvornim proizvodom kao što su pokazala ispitivanja *in vitro* testiranja otapanjem, kao i *in vivo* studije bioekvivalencije. To je proizvod s dobro utemeljenim međunarodnim kliničkim korištenjem te je do danas registriran u 25 zemalja diljem Europe¹⁶. Godine 2009. je više od 500.000 pacijenata uspješno liječeno Krkinim gliklazidom MR¹⁶. Njegova učinkovitost i sigurnost u svakodnevnoj kliničkoj praksi je također potvrđena u vlastitoj kliničkoj studiji, studiji GliSafe^{17,18}. Rezultati studije GliSafe pokazuju da Krkin gliklazid MR nudi učinkovitu i sigurnu terapiju u ambulantnim uvjetima. Studija je pokazala snižavanje prosječne jutarnje 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 je ocijenjena kao "odlična" ili "vrlo dobra" kod više od 90% pacijenata. Rezultati studije GliSafe su potvrdili prednosti 24-satne kontrole glukoze s jednodnevnim doziranjem i dobrim profilom tolerancije Krkinog gliklazida MR^{17,18}.

Gliklazid pruža nekoliko prednosti u liječenju dijabetesa tipa 2: doziranje jednom dnevno, povoljan kardiovaskularni profil, očuvanje funkcije beta-stanica i dokazanu zaštitu od kardiovaskularnih komplikacija. Ima minimalan učinak na tjelesnu masu te je povezan s niskom pojavnosti hipoglikemije. Ove prednosti čine gliklazid MR vrlo prikladnim i za početnu monoterapiju i ranu kombiniranu terapiju s metforminom, tiazolidindionima i inzulinom. Uzimajući u obzir da je nedavno objavljena studija pokazala visoki sekundarni stupanj neuspjeha na metforminu, kod tih pacijenata bi mogla biti korisna kombinacija gliklazida i metformina. U mnogim kliničkim ispitivanjima kombinacija gliklazida i metformina je osigurala superiornu glikemijsku kontrolu u usporedbi s monoterapijom gliklazidom ili metforminom te se pokazalo da ima dobar sigurnosni profil s obzirom na hipoglikemijske epizode. Učinkovitost i sigurnost Krkinog gliklazida MR, prvog generičkog gliklazida u formulaciji s prilagođenim oslobađanjem, potvrđenu u kliničkoj studiji GliSafe.

Received: 28th Jun 2010

*Address for correspondence: Krka d.d., Dunajska 65, SLO-1000 Ljubljana, Slovenija; Phone: +386-1-4571-339;

E-mail: breda.zagar@krka.biz

Literature

1. Estimated prevalence of diabetes by country, 2003, 2007 and 2025, Europe. <http://www.ws3.heartstats.web.bai-gent.net> (26. 6. 2010.)
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. 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: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.



4. Drouin P. 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.
5. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, 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;34:535-42.
6. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(3):291-7.
7. Schernthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic and vasoprotective effects. *Metabolism*. 2003;52(8 Suppl 1): 29-34.
8. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycaemic control. *Metabolism*. 2000;49(10 Suppl 2):17-20.
9. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2000;14:201-6.
10. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K(ATP) channels to gliclazide. *Diabetologia*. 1999;42(7):845-8.
11. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effect of sulfonylureas: lessons from studies of cloned KATP channels. *J Diabetes Complications*. 2000;14:192-6.
12. Quatraro A, Consoli G, Ceriello A, et al. Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a 1-year follow-up. *Diabetes Metab*. 1986;12:315-8.
13. 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.
14. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, et al. 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.
15. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*. 2010;33:501-6.
16. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2009.
17. Barbič-Žagar B, Korthouwer R. A Gliclada kezelés hatékonysága és biztonságossága 2-es típusú diabéteszben — a GliSafe tanulmány. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 2010;15(1):41-3.
18. Barbič-Žagar B, Korthouwer R. Gliklazid u tableti s prilagođenim oslobađanjem: sulfonilurea s dokazanom koristi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 i pratećim kardiovaskularnim bolestima. *Kardio list*. 2009;4(11-12):169-172.

18th International Meeting of the
ALPE ADRIA
ASSOCIATION OF CARDIOLOGY

"New Developments in Cardiology"

Vienna, September 16-18, 2010
Old General Hospital - Campus
Vienna, Austria