

Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Gliklazyd — lider wśród pochodnych sulfonilomocznika

Gliclazide — a leader among sulphonylureas

## STRESZCZENIE

W niniejszym artykule omówiono wyniki niektórych badań klinicznych przeprowadzonych z gliklazydem, które ugruntowały pozycję oryginalnego preparatu gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu we współczesnej farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. Ponadto podano informację z badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo jednego z preparatów generycznych. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 6: 223–227)

**Słowa kluczowe:** gliklazyd, badania kliniczne, Diaprel MR, Gliclada

## ABSTRACT

The results of some important clinical trials with the once daily gliclazide modified release formulation that have established its firm position in the modern therapy of type 2 diabetes are shortly described. In addition, the results of one small study examining the efficacy and safety of gliclazide modified release generic formulation that has been recently introduced are also presented. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 6: 223–227)

**Key words:** gliclazide, clinical trias, Diaprel MR, Gliclade

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
 ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź  
 tel. (042) 651 10 59  
 Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 6, 223–227  
 Copyright © 2009 Via Medica  
 Nadesłano: 01.12.2009 Przyjęto do druku: 17.12.2009  
 Publikacja wsparta grantem naukowym firmy Krka

Gliklazyd jest pochodną sulfonilomocznika o silnej pozycji w leczeniu cukrzycy typu 2, którą zawdzięcza działaniu nakierowanemu nie tylko na skuteczne i bezpieczne obniżanie hiperglikemii, ale również na korzystną modyfikację innych czynników ryzyka naczyniowego. Podstawowe działanie leku polega na pobudzaniu wydzielania insuliny, przy czym zwiększenie sekrecji tego hormonu jest nasilane przez glukozę i ma charakter dwufazowy. W następstwie związania się gliklazydu z receptorem w błonie komórkowej komórek beta trzustki zachodzi cykl reakcji, których sekwencję można przedstawić następująco: zamknięcia kanałów K<sup>+</sup> zależnych od ATP, zahamowanie wypływu jonów potasu z komórki, depolaryzacja błony komórkowej, otwarcie kanałów wapniowych, wzmożony napływ jonów wapnia do wnętrza komórki oraz wyzwolenie sygnałów umożliwiających translokację ziarnistości do powierzchni błony komórkowej i egzocytozę insuliny [1–3].

Połączenie gliklazydu z receptorem, ze względu na właściwości fizykochemiczne leku, jest niezbyt silne i trwałe. Dzięki temu zostaje zwiększona głównie pierwsza faza wydzielania insuliny, co przekłada się na mniejsze ryzyko hiperinsulinemii w fazie poposiłkowej. To z kolei zmniejsza ryzyko niedocukrzeń w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Według niektórych badaczy istotną zaletą gliklazydu jest, oprócz zwiększania sekrecji, poprawa wrażliwości organizmu na insulinę [3, 4]. Rozpatruje się kilka prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za to korzystne zjawisko. Wymienia się wśród nich zwiększanie powinowactwa insuliny do receptorów w komórkach doce-

lowych oraz aktywację przekaźników sygnału insulinowego i transporterów glukozy, zwłaszcza GLUT 4 [3–5].

W licznych, dobrze udokumentowanych obserwacjach wskazuje się, że gliklazyd wykazuje również szerokie działania pozatrzustkowe [3, 6]. Jednym z najważniejszych jest zmniejszenie stresu oksydacyjnego wywoływanego wysokimi stężeniami glukozy we krwi [6]. Decyduje o tym zarówno zmniejszenie hiperglikemii, jak i bezpośrednie działanie antyoksydacyjne. Jest ono związane z właściwościami chemicznymi, które umożliwiają neutralizowanie (zmiatanie) wolnych rodników. W cząsteczce leku znajduje się pierścień aminoazabicyklooktanowy, upodabniający jego strukturę do witaminy E. Działanie hipoglikemizujące oraz antyoksydacyjne gliklazynu zmniejsza ryzyko wystąpienia wielu patologii towarzyszących przewlekłej hiperglikemii, w tym między innymi nadmiernej aktywności płytek krwi, zwolnionej fibrylizacji, nadekspresji cytokin prozapalnych oraz zaburzonej funkcji śródbłonna naczyniowego [3, 6].

Nie ulega wątpliwości, że to wielokierunkowe działanie gliklazynu zwiększa jego skuteczność terapeutyczną w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika starszych generacji. Znajduje to potwierdzenie w wynikach wielu badań klinicznych o ogromnej skali i w codziennej praktyce lekarskiej. Pierwszy preparat gliklazynu został zsyntetyzowany we Francji w firmie Servier — początkowo w formie standardowych tabletek (w Polsce występował pod nazwą Diaprel), a następnie w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (w Polsce dostępny jako Diaprel MR). Ze względu na wielki sukces, jaki odniosła ta pochodna sulfonylomocznika, udokumentowany wynikami wielkich prób klinicznych, w tym zwłaszcza *Glucose control in type 2 diabetes Diamicron MR versus GlimEpiride (GUIDE)*, *STENO-2 i Action i Diabetes and Vascular disease: ptreterAx and diamicronN modified release Controlled Evaluation (ADVANCE)* [7–9], inne firmy farmaceutyczne wprowadziły na rynek preparaty generyczne. Jedną z nich jest Krka (Słowenia), która produkuje preparat Gliclada, będący odpowiednikiem oryginalnego gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Celem artykułu jest streszczenie wyników niektórych badań klinicznych, które ugruntowały pozycję gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu we współczesnej farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2, oraz przedstawienie informacji z badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo jednego z preparatów generycznych.

## Wybrane badania kliniczne dokumentujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu

### Badania międzynarodowe

**Diamicron MR Study Group** przeprowadziła wieloośrodkową, międzynarodową, randomizowaną, długoterminową ocenę hipoglikemizującego działania gliklazynu MR i gliklazynu standardowego metodą podwójnie ślepej próby. Badaniem objęto kilkuset chorych na cukrzycę typu 2 w wieku powyżej 35 lat, niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety lub dietą w połączeniu z jednym albo dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Za punkty końcowe przyjęto wartość glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz odsetek hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ). Punktami dodatkowymi były: stężenie insuliny, cholesterolu i triglicerydów we krwi na czczo. Po 2 latach obserwacji okazało się, że oba porównywane preparaty nie różniły się w zakresie wpływu na każdy z badanych parametrów. Niezależnie od sposobu poprzedzającego leczenie, wzmocnienie terapii gliklazynem o zmodyfikowanym uwalnianiu umożliwiło poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy. Korzystny wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy wystąpił po kilku tygodniach stosowania preparatów i utrzymywał się do zakończenia badania. W grupie chorych leczonych uprzednio za pomocą diety dołączenie gliklazynu MR obniżyło odsetek  $HbA_{1c}$  o  $0,43 \pm 1,02\%$  w stosunku do wartości wyjściowych. Natomiast w grupie chorych leczonych wcześniej innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obniżenie odsetka  $HbA_{1c}$  wynosiło  $0,51 \pm 1,16\%$ . Całkowita częstość epizodów hipoglikemii wynosiła 4,8/100 pacjentolat, przy czym nie zaobserwowano ciężkich niedocukrzeń.

Częstość niedocukrzeń nie zależała od wieku pacjentów oraz stopnia wydolności nerek. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że gliklazyn o zmodyfikowanym uwalnianiu jest skutecznym i bezpiecznym preparatem hipoglikemizującym. Ponadto podkreślili jego szczególną przydatność w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek [7].

**Badanie GUIDE** — prospektywne, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzone w 154 ośrodkach diabetologicznych w 12 krajach europejskich — miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu i glimepirydu. Głównym punktem końcowym był wpływ obu po-

równywanych leków na odsetek HbA<sub>1c</sub>. Za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto: glikemię na czczo, stężenie wybranych frakcji lipidowych oraz częstość epizodów hipoglikemii.

Do próby kwalifikowano chorych na cukrzycę typu 2 z odsetkiem HbA<sub>1c</sub> w zakresie 6,9–11,5%, w wieku powyżej 35 lat, leczonych przez co najmniej 3 miesiące jedynie dietą, dietą w połączeniu z metforminą lub dietą w skojarzeniu z inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy (akarbozą lub miglitolem). Po zakwalifikowaniu pacjentów przypisywano losowo do grupy otrzymującej gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu (n = 845) lub glimepiryd (n = 845). Oba leki stosowano w monoterapii u pacjentów, których uprzednio leczono tylko dietą lub w skojarzeniu z dotychczas stosowanym lekiem (metforminą lub inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy), przy czym nie zmieniano poziomu jego dawkowania.

Pacjenci rozpoczęli leczenie zgodnie z zasadami podwójnie ślepej próby, od najmniejszej dawki leku. W przypadku gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu dawka początkowa wynosiła 30 mg, a glimepirydu — 1 mg. Podczas całej próby badacz dostosowywał dawkę do poziomu zapewniającego uzyskanie założonego stężenia glukozy we krwi, przy równoczesnym unikaniu niedocukrzeń.

W badaniu GUIDE wykazano, że wpływ obu porównywanych leków na stężenie glukozy we krwi na czczo i HbA<sub>1c</sub> nie różnił się istotnie. U żadnego chorego nie stwierdzono epizodów hipoglikemii wymagających pomocy innych osób. Glikemia o wartości 3 mmol/l występowała znacznie rzadziej (p = 0,003) u osób leczonych gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu (3,7%) niż wśród chorych otrzymujących glimepiryd (8,9%).

Na podstawie uzyskanych danych autorzy badania GUIDE stwierdzili, że oba porównywane leki charakteryzują się podobną skutecznością zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Bezpieczeństwo stosowania gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu w aspekcie wywoływania epizodów hipoglikemii o łagodnym i umiarkowanym przebiegu jest znacznie większe niż w przypadku stosowania glimepirydu [8].

**Badanie Steno 2** — badaniem objęto 160 chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią, przydzielonych losowo do dwóch grup. W jednej z nich wdrożono terapię konwencjonalną według rekomendacji obowiązujących w Danii w 1993 roku i zmodyfikowanych w 2000 roku. Drugą grupę poddano intensywnemu leczeniu skierowanemu na czynniki ryzyka towarzyszące przewlekłej hiperglikemii.

Celem próby była ocena wpływu leczenia intensywnego (HbA<sub>1c</sub> < 6,5%) na powikłania o charakterze mikroangiopatii i na rozwój chorób o podłożu makroangiopatii (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały zakończone i niezakończone zgonem, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszkońska angioplastyka, udar niezakończony zgonem, amputacja kończyny lub zabieg chirurgiczny na naczyniach obwodowych).

W grupie leczonej intensywnie cele terapii hipoglikemizującej, hipotensyjnej i hipolipemizującej były znacznie niższe niż w grupie leczonej według standardów obowiązujących w Danii w tym okresie. Każdy chory w grupie leczonej intensywnie miał zaleconą specjalną dietę oraz był leczony, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego, inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II. Wszyscy chorzy z tej grupy przyjmowali ponadto kwas acetylosalicylowy, witaminę C,  $\alpha$ - tokoferol, kwas foliowy i pikolinian chromu. Chorych palących tytoń zachęcano do udziału w kursach ułatwiających zerwanie z nałogiem.

Terapię hipoglikemizującą w grupie intensywnie leczonej oparto na stosowaniu gliklazydu lub metforminy w monoterapii, przy czym podstawą wyboru leku były cechy fenotypowe chorych.

W przypadku niepowodzenia monoterapii oba leki stosowano równocześnie lub do jednego z nich dodawano insulinę NPH. U osób z nadciśnieniem, u których nie udawało się obniżyć ciśnienia do założonych celów, dodawano tiazydowy lek moczopędny, antagonistę wapnia lub beta-adrenolityk. W przypadku rozpoznania dyslipidemii stosowano odpowiednio statynę i/lub fibrat.

Po zakończeniu badania stwierdzono statystycznie istotnie większe obniżenie wartości wszystkich obserwowanych parametrów biochemicznych i hemodynamicznych w grupie leczonej intensywnie niż standardowo. Towarzyszyło temu również statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, neuropatii, retinopatii i neuropatii autonomicznej [9].

**Badanie ADVANCE** — założeniem badania ADVANCE była próba odpowiedzi na kilka kluczowych pytań dotyczących optymalnego leczenia chorych na cukrzycę typu 2. Celem ramienia hipoglikemizującego badania ADVANCE było określenie wpływu intensywnej terapii hipoglikemizującej, opartej na gliklazydzie o zmodyfikowanym uwalnianiu, na występowanie powikłań o charakterze makroangiopatii (obejmujących łącznie: udar, zawał serca i zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych) oraz mikroangiopatii (obejmujących łącznie: pojawiające się po raz

pierwszy lub postępujące pogorszenie wzroku albo uszkodzenie nerek).

Po podziale chorych na zasadzie randomizacji w grupie leczonej intensywnie stosowano, oprócz modyfikacji stylu życia, gliklasyd o zmodyfikowanym uwalnianiu w monoterapii. W przypadku nieosiągnięcia założonego celu dawkę gliklasydu zwiększano do maksymalnej lub dodawano doustne leki hipoglikemizujące o innym mechanizmie działania bądź insulinę. Celem intensywnego leczenia hipoglikemizującego było uzyskanie HbA<sub>1c</sub> wynoszącej 6,5% lub mniej, niezależnie od wyjściowego stężenia tego markera kontroli metabolicznej cukrzycy.

Sposób prowadzenia leczenia standardowego cukrzycy typu 2 zależał od praktyki lekarza prowadzącego i był zgodny z zaleceniami lokalnymi, regionalnymi lub krajowymi dotyczącymi docelowej wartości HbA<sub>1c</sub>, przy czym istniała możliwość stosowania wszystkich leków hipoglikemizujących poza gliklasydem.

W badaniu uczestniczyło 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 o dużym ryzyku kardiologicznym, których średni wiek w momencie rozpoczęcia badania wynosił 65,8 roku, a średni indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) 28 kg/m<sup>2</sup>. Pozostawali oni pod opieką lekarską w 215 ośrodkach medycznych w 20 krajach Europy, Ameryki Północnej, Azji oraz Australii i Oceanii. Wśród chorych objętych badaniem ADVANCE znajdowało się również 604 pacjentów zrekrutowanych w ośrodkach polskich, stanowiąc 5. pod względem liczebności grupę narodowościową. Blisko 1/3 pacjentów stanowili Azjaci, pozostali byli w większości rasy białej. Kobiety stanowiły 43% całej badanej populacji.

Po zakończeniu badania średnie stężenie glukozy na czczo i wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie intensywnie leczonej były statystycznie istotnie niższe niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$  dla obu parametrów). W grupie leczonej intensywnie stwierdzono 10-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego zarówno duże incydenty sercowo-naczyniowe, jak i zdarzenia o charakterze mikroangiopatii (nefropatia i retinopatia). Zmiana ta była jednak głównie uwarunkowana redukcją ryzyka wystąpienia dużych powikłań o charakterze mikroangiopatii [akcja serca (HR, *heart rate*): 0,86; 95% CI: 0,77–0,97;  $p = 0,01$ ]. Dotyczyło to zwłaszcza ryzyka wystąpienia nefropatii lub nasilenia istniejącego już uszkodzenia nerek. Zmniejszenie w zakresie tego punktu końcowego wynosiło aż 21% ( $p = 0,006$ ). W grupie leczonej intensywnie zanotowano 30-procentowe zmniejszenie częstości występowania mi-

kroalbuminurii — niezależnego czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu intensywnego obniżania glikemii na ryzyko wystąpienia lub nasilenia stopnia retinopatii. Nie zanotowano również istotnego wpływu terapii intensywnej na częstość występowania powikłań o typie makroangiopatii (HR: 0,94; 95% CI: 0,84–1,06;  $p = 0,32$ ). Stwierdzono jedynie trend w kierunku zmniejszenia łącznej częstości występowania zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie leczonej intensywnie zanotowano 12-procentowe zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu ADVANCE można stwierdzić, że intensywne leczenie hiperglikemii gliklasydem o zmodyfikowanym uwalnianiu i innymi lekami hipoglikemizującymi, jeżeli było to konieczne, zwiększa między innymi szansę na redukcję ryzyka wystąpienia nefropatii lub nasilenia stopnia jej zaawansowania, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia hipoglikemizującego. Wywiera natomiast niewielki wpływ na ryzyko rozwoju i postępu makroangiopatii [10, 11].

### Badania lokalne

**Badanie DINAMIC 2** przeprowadzono w Polsce przy udziale 293 lekarzy pracujących w kilkudziesięciu ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej. Za jeden z głównych celów przyjęto ocenę skuteczności i tolerancji gliklasydu MR podawanego chorym na niewyrównaną cukrzycę typu 2 w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Badaniem objęto 769 pacjentów, u których nie uzyskano pożądanej kontroli metabolicznej za pomocą dotychczasowego leczenia. W celu poprawy tej sytuacji zastosowano trzy różne schematy leczenia, przy czym każdy zawierał oryginalny gliklasyd o zmodyfikowanym uwalnianiu. Jeżeli pacjent otrzymywał uprzednio gliklasyd standardowy, to zamieniano go na gliklasyd o zmodyfikowanym uwalnianiu, według reguły tabletka za tabletkę (tabletkę standardowego gliklasydu zawiera 80 mg, a postać o zmodyfikowanym uwalnianiu — 30 mg gliklasydu). Na każdym etapie badania dawkę gliklasydu o zmodyfikowanym uwalnianiu można było zmienić, w zależności od aktualnego stężenia FPG i częstości występowania epizodów umiarkowanej hipoglikemii.

Skuteczność leczenia oceniano po 27 tygodniach od rozpoczęcia podawania gliklasydu o zmodyfikowanym uwalnianiu, a wszystkie działania niepożądane rejestrowano w sposób ciągły. W wyniku zmiany leczenia średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w całej grupie



pie zmniejszyła się z 8,3% do 7,4% ( $p < 0,001$ ). Największe obniżenie  $HbA_{1c}$  (–1,5%) po leczeniu gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu stwierdzano w grupie osób stosujących dotychczas, bez powodzenia, jedynie terapię dietetyczną. Dzięki schematom terapeutycznym zawierającym gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu, które zastosowano w dwóch pozostałych grupach chorych, obniżono wartości tego parametru kontroli metabolicznej cukrzycy, odpowiednio o 0,78% po przestawieniu z gliklazynu standardowego na gliklazyd MR i o 0,86% po dołączeniu metforminy. Częstość łagodnych i umiarkowanych hipoglikemii podczas stosowania gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie przekraczała 2%.

Stosowanie gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu w różnych programach terapii zapewnia zatem istotną i bezpieczną poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy typu 2 [12].

**Badanie GLISAFE** — badanie ankietowe przeprowadzone w 2008 roku w 47 ośrodkach na Słowacji. Do próby, której celem była analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu (Gliclada, Krka), zrekrutowano 1738 chorych na cukrzycę typu 2, przy czym 49,9% pacjentów nie było uprzednio leczonych lekami hipoglikemizującymi. U pozostałych pacjentów odstawiono dotychczas stosowany preparat z grupy pochodnej sulfonilomocznika i wprowadzono oceniany lek. W wyniku 3-miesięcznej terapii średnie stężenie glukozy we krwi zmniejszyło się z 9,7 mmol/l do 6,7 mmol/l. Efekt ten uzyskano, stosując preparat generyczny gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu w średniej dawce 53,6 mg/d. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniono jako doskonałe u 58%, jako bardzo dobre — u 33,8%, a jako niezadowolające tylko u 0,2% pacjentów objętych obserwacją [13, 14].

### Podsumowanie

W licznych badaniach klinicznych dotyczących gliklazynu o zmodyfikowanym uwalnianiu potwierdzono wysoką skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania. Najwięcej danych dostarczyły badania

z produktem oryginalnym firmy Servier, czyniąc tę pochodną sulfonilomocznika najczęściej stosowanym przedstawicielem tej grupy leków hipoglikemizujących. Pojawiają się pierwsze, pozytywne doniesienia dotyczące efektów leczenia chorych na cukrzycę preparatami generycznymi, w tym preparatem Gliclada firmy Krka.

### PIŚMIENNICTWO

1. Chiasson J.L., Hamet P., Verdi M. The effect of Diamicon on the secretion and action of insulin. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1991; 14: S47–S52.
2. Rosak C.H. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with new oral antidiabetic agents. *J. Diab. Compl.* 2002; 16: 123–132.
3. Mc Gavin J.K., Perry C.M., Goa K.L. Gliclazide modified release. *Drugs* 2002; 62: 1357–1364.
4. Jacobs B.D., Hades G.R., Lockwood M. In vitro effects of sulfonilurea on glucose transport and translocation of glucose transporters in adipocytes from streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1989; 38: 205–211.
5. Kumar N., Dey Ch.S. Gliclazide increases insulin receptor tyrosine phosphorylation but not p38 phosphorylation in insulin-resistant skeletal muscle. *Wells. J. Ex. Biol.* 2002; 205: 3739–3746.
6. Drzewoski J. Gliclazide, inflammation and atherosclerosis. *Anti-inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2008; 3: 224–230.
7. Drouin P., Standl E. Diamicon MR Study Group: Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2004; 6: 414–421.
8. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. i wsp. GUIDE study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535–542.
9. Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
10. The ADVANCE Collaborative group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
11. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
12. Sieradzki J., Kasperska-Czyżyk T., Grzeszczak W. i Zespół badaczy Dinami. Zastosowanie gliklazynu MR w niewyrównanej cukrzycy typu 2 — wstępne wyniki z części terapeutycznej badania Dinamic 2 (V). *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 133–136.
13. Macko M. Gliclada — nový gliklazid z radienym uvolnovanim. *Interna Med.* 2009; 9: 223.
14. Raport z badania. Non-interventional clinical efficacy and safety monitoring of Gliclada produkt in diabetes mellitus type 2 patients therapy. Krka 2008.