

Jacek Sieradzki¹, Teresa Kasperska-Czyżyk², Władysław Grzeszczak³ i Zespół Badaczy DINAMIC⁴

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Diabetologii Śląskiej Akademii Medycznej

⁴Zespół badaczy DINAMIC: koordynator krajowy: prof. J. Sieradzki, koordynatorzy wojewódzcy: woj. dolnośląskie — prof. R. Wąsik, woj. kujawsko-pomorskie — prof. R. Junik, woj. lubelskie — prof. J. Nowakowski, woj. łódzkie — dr A. Mikołajczyk-Swatko, woj. małopolskie — dr I. Trznadel-Morawska, woj. mazowieckie — prof. T. Kasperska-Czyżyk, woj. opolskie — dr J. Miarka, woj. podkarpackie — prof. M. Grzywa, woj. podlaskie — prof. M. Górka, woj. pomorskie — dr E. Semetkowska-Jurkiewicz, woj. śląskie — prof. W. Grzeszczak, woj. świętokrzyskie — dr G. Majcher-Witczak, woj. warmińsko-mazurskie — dr hab. E. Bandurska, woj. wielkopolskie i lubuskie — prof. B. Wierusz-Wysocka, woj. zachodniopomorskie — dr hab. L. Majkowska

Zastosowanie gliklazidu MR w niewyrównanej cukrzycy typu 2 — wstępne wyniki z części terapeutycznej badania DINAMIC 2 (V)

Application of gliclazide MR in uncontrolled diabetes type 2 — the treatment phase results of DINAMIC 2 study (V)

Wstęp

Dokładną kontrolę wartości glikemii powszechnie uważa się za najważniejszy element w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 [1, 2]. Osiągnięcie zalecanych celów terapeutycznych, zwykle określanych jako wartości $HbA_{1c} \leq 7\%$, a nawet $\leq 6,5\%$ [1, 2], nie tylko hamuje rozwój powikłań mikronaczyniowych [3, 4], ale może się także przyczyniać do zmniejszenia częstości epizodów sercowo-naczyniowych [4].

Celem badania DINAMIC 2 było zgromadzenie danych dotyczących stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i innych danych w populacji chorych na cukrzycę typu 2, objętych podstawową opieką zdrowotną. Część populacyjna badania [5] wyłoniła chorych z niezadowalającą kontrolą glikemii, których włączono do trwającej 6 miesięcy części terapeutycznej, oceniającej skuteczność i tolerancję leczenia preparatem Diaprel MR w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

Introduction

Tight glycemic control is universally acknowledged as a therapeutic priority in multifactorial management in type 2 diabetes [1, 2]. Achieving control to recommended targets, typically defined as $\leq 7\%$ or even $\leq 6,5\%$ glycated hemoglobin [1, 2], improves microvascular [3, 4] and possibly macrovascular [4] outcomes, but represents a considerable clinical challenge and carries resource implications.

DINAMIC 2 study sampled populations of type 2 diabetic patients attending in primary care settings, in order to generate data about of glycemia [5]. Following this survey phase of the study other data, patients identified as having inadequate control were included into a 6 month trial of the efficacy and acceptability of once-daily sulfonylurea preparation, gliclazide modified release (Diamicron MR), alone or in combination with other oral antidiabetic agents.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 2, 133-136

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 29.04.03

Przyjęto do druku: 10.05.03

Material i metody

Spośród 1276 chorych (48,4% wyselekcjonowanej populacji w badaniu) z niewyrównaną pod wpływem wcześniejszej terapii cukrzycą typu 2, 769 osób włączono do części terapeutycznej badania, zakończonej wizytą W27. Każdego z chorych poddano do jednego z 3 poniżej przedstawionych schematów terapeutycznych (tab. 1).

Pacjenci dotychczas stosujący preparaty gliklazydu 80 mg od chwili włączenia otrzymywali Diaprel MR raz na dobę według zasady „tabletką za tabletkę”. Dawka Diaprelu MR mogła ulec zwiększeniu o 30 mg w czasie trwania 9-tygodniowej fazy jej dobierania, jeśli wartość glikemii na czczo mierzona podczas kolejnych wizyt (W3, W6, W9) przekraczała 7 mmol/l (7,8 mmol/l u chorych powyżej 65 rż.). Dawka leku mogła być również zmniejszana na każdym etapie badania, jeśli u chorego występowały 3 lub więcej epizodów umiarkowanej hipoglikemii w czasie miesiąca poprzedzającego wizytę.

W badaniu opisywano wartości HbA_{1c} przed rozpoczęciem terapii, jak również ich zmiany po zakończeniu części terapeutycznej. Pomiar stężenia HbA_{1c} metodą HPLC (zgodnie ze standardem DCCT, *Diabetes Control and Complication Trial*) [6] wykonywano w jednym centralnym laboratorium.

Wszystkie objawowe hipoglikemie (zarówno liczbę epizodów, jak i chorych z epizodami) opisano jako główne kryterium bezpieczeństwa terapii.

Wyniki

W części terapeutycznej badania, zakończonej wizytą W27, wzięło udział 453 kobiety i 316 mężczyzn (całkowita liczba pacjentów w badaniu — 769). Chorych włączono na przynajmniej 27 tygodni do następujących grup terapeutycznych:

Material and Methods

Of an initial cohort of 1276 (48.4% of all selected population) type 2 diabetic patients with inadequate control on previous therapy, 769 were included and followed up to 27 week treatment phase. All of them were allocated to the treatment according to their previous therapy, as follows (Table 1).

Patients taking classic gliclazide 80 mg tablets were transferred to once-daily gliclazide MR 30 mg on a tablet-for-tablet basis. Its dose could be increased in 30 mg increments at 3-weekly visits during a 9-week titration phase (W3, W6, W9), if FPG was greater than 7 mmol/L (for patients over 65 years of age — 7.8 mmol/L). On completion of the 9-week titration period, patients entered the 18-week maintenance period. The gliclazide MR dose could be reduced at any visit if the patient reports 3 or more moderate hypoglycemic episodes within the preceding month.

Baseline values (before treatment intake) and last value on treatment (LVOT) were described for HbA_{1c} (according to the DCCT standard) [6], taken in one central laboratory as the main criteria of efficacy.

All symptomatic episodes of hypoglycemia (number of patients and episodes) were described as the main criteria of tolerance.

Results

453 women and 316 men (769 in total) were enrolled to the treatment phase and finished it on visit W27 successfully. Those patients were allocated to 3 therapeutic groups:

- diet + once-daily gliclazide MR 30 mg (14.7 %) — group A;
- diet + once-daily gliclazide MR 30 mg after transferring from the other non-effective single oral antidiabetic drug (44.6%) — group B;

Tabela 1. Schematy leczenia cukrzycy typu 2 w badaniu
Table 1. Therapeutic scheme of diabetes type 2 in the study

Poprzednie nieskuteczne leczenie Previous Therapy	Leczenie po włączeniu do badania Treatment Allocation
Leczenie dietą Diet-alone	Dieta + Diaprel MR raz na dobę Diet + once-daily gliclazide MR 30 mg
Jeden doustny lek przeciwcukrzycowy Single oral antidiabetic drug	Dieta + Diaprel MR raz na dobę Diet + once-daily gliclazide MR 30 mg
Lek insulinosekrecyjny + drugi doustny lek przeciwcukrzycowy Insulin secretagogue + a second oral antidiabetic drug	Dieta + Diaprel MR + drugi lek przeciwcukrzycowy w niezmienionej dawce Diet + once-daily gliclazide MR 30 mg + the second oral antidiabetic drug continued at the constant dose

- dieta + Diaprel MR (14,7% wszystkich badanych) — grupa A;
- dieta + Diaprel MR po zamianie innego, dotychczas nieskutecznego leku doustnego (44,6% wszystkich badanych) — grupa B;
- dieta + Diaprel MR 30 mg (zastępujący nieskuteczny lek insulinosekrecyjny) + drugi lek doustny (40,7% wszystkich badanych) — grupa C.

Ocena skuteczności

Średnia wartość HbA_{1c} dla całej populacji włączony do badania (n = 769) zmniejszyła się z 8,3% (± 1,16) do 7,4% (± 1,54), (p < 0,001). Zauważono zmiany tej wartości we wszystkich grupach terapeutycznych, z największą różnicą w grupie A. Średnie zmiany w wartościach HbA_{1c}, stwierdzone w trakcie wizyty W27 w każdej z grup w stosunku do wartości wyjściowych (W0), przedstawiono na rycinie 1.

Grupy chorych stosujących monoterapię (grupa B) i terapię skojarzoną (grupa C) okazały się niejednorodne. W największym odsetku stanowiły je odpowiednio: grupa chorych, u których wcześniej stosowano gliklazyd 80 mg (46,3% grupy B) i grupa, w której dołączono Diaprel MR do dotychczasowej terapii metforminą (28% grupy C).

Znamienne statystycznie zmiany w wartościach średnich HbA_{1c} dla tych podgrup zestawiono na rycinach 2 i 3.

Ocena tolerancji leczenia

Zaledwie u 2% chorych włączonych do badania (n = 15) zanotowano objawy łagodnej i przemi-

- diet + once-daily gliclazide MR 30 mg (switched from non-effective insulin secretagogue) + the second OAD (40.7%) — group C.

Efficacy results

The mean value of HbA_{1c} for all studied population (n = 769) diminished from 8.3% (± 1.16) to 7.4% (± 1.54), (P < 0.001). The mean changes in HbA_{1c} were determined for all subgroups and the greatest effect of HbA_{1c} decreasing was particularly evident in a subgroup A. The mean changes in HbA_{1c} by baseline HbA_{1c} at week 27 are showed on figure 1.

The subgroups of patients treated in monotherapy (group B) and combined therapy (group C) were non-homogenous. The greater part of them were presented by previously ineffective treated patients on classic gliclazide 80 mg tablets (46.3% of subgroup B) or on metformin therapy (28% of subgroup C).

The transfer to gliclazide MR or addition to metformin therapy, resulted in the further significant reduction in mean HbA_{1c} levels (Figures 2 and 3 adequately).

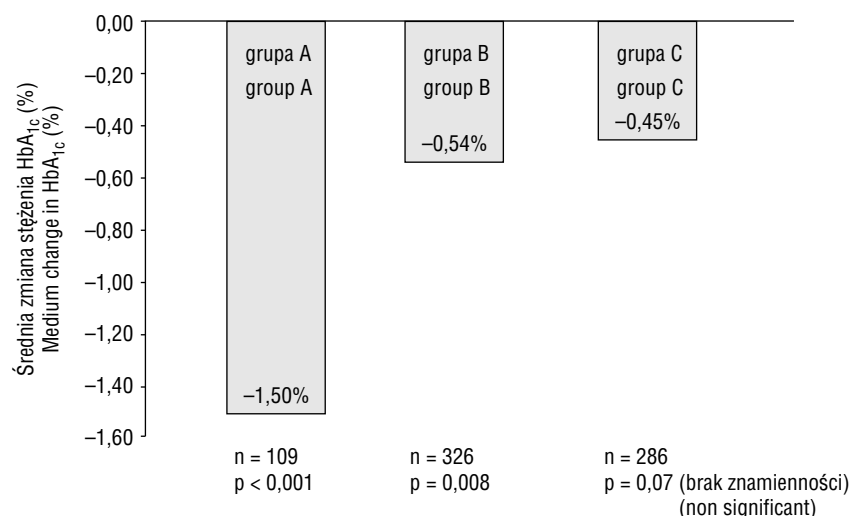
Safety results

2% of all patients receiving gliclazide MR once-daily in monotherapy or combined therapy reported mild and transient hypoglycemic symptoms.

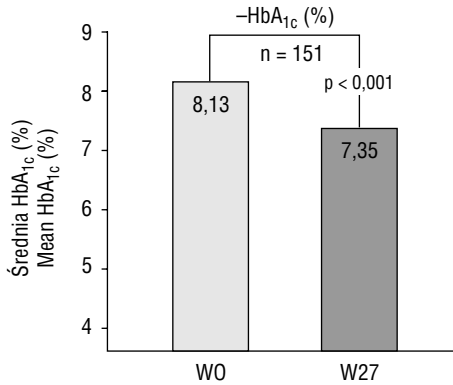
Only 1% discontinued the study due to adverse events.

Conclusion

Treatment with gliclazide MR once-daily in any different therapeutic way provided very good effi-



Rycina 1. Średnie zmiany stężenia HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych HbA_{1c} po 27 tygodniach leczenia
Figure 1. Mean change in HbA_{1c} by baseline HbA_{1c} at week 27



□ Przed zmianą
Before switch
■ 27 tygodni po zmianie
27 weeks after switch

Rycina 2. Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} po zmianie terapii z gliklazidu 80 mg na gliklazyd MR

Figure 2. Mean change in HbA_{1c} after switching from glyclazide 80 mg to glyclazide MR

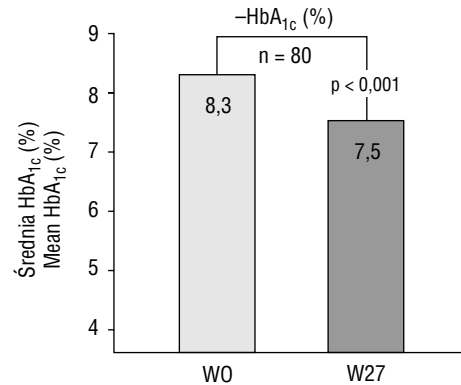
jającej hipoglikemii, która nie stanowiła powodu do zaprzestania terapii.

Wystąpienie działań niepożądanych było przyczyną zakończenia ustalonej terapii przed czasem u 1% chorych (n = 8).

Wnioski

Stosowanie Diaprelu MR dawkowanego raz na dobę w różnych schematach terapii zapewniło wysoką skuteczność leczenia potwierdzoną zmianami wartości średnich HbA_{1c}. Dodatkowo, szybka poprawa glikemii pod wpływem terapii Diaprelem MR wiązała się z niewielką liczbą epizodów łagodnej i przemijającej hipoglikemii.

Opisane powyżej wielośrodkowe, prospektywne badanie było największą z dotychczas przeprowadzonych, udanych prób potwierdzających skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii Diaprelem MR w leczeniu otwartym.



□ Terapia metforminą
Metformin therapy
■ Terapia metforminą i gliklazidem MR po 27 tygodniach
Metformin + glyclazide MR therapy after 27 weeks

Rycina 3. Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} po dołączeniu gliklazidu MR do terapii metforminą

Figure 3. Mean change in HbA_{1c} after addition of glyclazide MR to metformin therapy

cacy across starting HbA_{1c} levels. Additionally, the glyclazide MR once-daily therapy offered the significant and rapid treatment improvement with very low frequency of hypoglycemia.

This is the first prospective, open-label, intervention study with glyclazide MR confirming the efficacy and safety profile on such large scale.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23 (1): S1-S116.
2. European Diabetes Policy Group 1999: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16: 716-730.
3. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103-117.
4. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
5. Sieradzki J., Grzeszczak W., Kasperska-Czyżyk T., Szczepański M.: Badanie DINAMIC: cele, założenia i metodyka (I). *Diabetologia Praktyczna* 2003, 4, 2: 97-102.
6. Test of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S106-S108.