

Sanjay Kalra<sup>1</sup>, Aravinda Jagadeesha<sup>2</sup>, Deepak Khandelwal<sup>3</sup>, Kirti Samudra<sup>4</sup>,  
Sharvil Gadve<sup>5</sup>, Supratik Bhattacharyya<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Bharti Hospital, Karnal, Haryana, Indie

<sup>2</sup>Dr. Aravinda's Diabetes Center Bengaluru, Karnataka, Indie

<sup>3</sup>Consultant Diabetologist and Endocrinologist Clinic, Delhi, Indie

<sup>4</sup>Diabetes Care Clinic, New Panvel, Maharashtra, Indie

<sup>5</sup>EXCEL Endocrine Center, Diabetes Corner, Kolhapur, Maharashtra, Indie

<sup>6</sup>Apollo Clinic, Kolkata, Indie

# Doświadczenia związane z indywidualizacją terapii z wykorzystaniem leku złożonego zawierającego gliklazyd o przedłużonym uwalnianiu i metforminę o przedłużonym uwalnianiu u chorych na cukrzycę typu 2

Real-world experience of treatment individualization based on a fixed-dose combination of gliclazide extended release+ metformin extended-release in type 2 diabetes mellitus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kalra S, Jagadeesha A, Khandelwal D, Samudra K, Gadve S, Bhattacharyya S. Real-world experience of treatment individualization based on a fixed-dose combination of gliclazide extended release+ metformin extended-release in type 2 diabetes mellitus. Clin Diabetol 2021, 10; 2: 337-341. DOI: 10.5603/DK.a2021.0042

Należy cytować wersję oryginalną

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Badanie przeprowadzono w celu oceny skuteczności preparatu złożonego zawierającego gliklazyd o przedłużonym uwalnianiu (XR) 60 mg i metforminę XR 500 mg w skojarzeniu z preparatem metforminy (w razie potrzeby) w rzeczywistej praktyce klinicznej. **Metody.** Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli kontroli glikemii za pomocą metforminy (grupa M) lub konwencjonalnego skojarzenia gliklazynu XR 60 mg i metforminy XR 500 mg (grupa GM) oraz nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych pacjentów z  $HbA_{1c} > 9\%$  (grupa U) w 6 ambulatoryjnych porad-

niach diabetologicznych. Na wizycie początkowej zalecono chorym stosowanie przez 30 dni preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz preparatu metforminy (w razie potrzeby). Dawkę zwiększano co 30 dni do 90. dnia, przy czym za maksymalne uznano dawkę gliklazynu 120 mg i metforminy 1500 mg. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości glikemii na czczo był pierwszorzędnym punktem końcowym.

**Wyniki.** Spośród 455 chorych (średni wiek:  $51,9 \pm 11,3$  roku; średni wskaźnik BMI  $26,7 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>), u 261 wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni, a 161 pacjentów miało nadciśnienie tętnicze. Docelowe wartości FPG osiągnięto, stosując 1 tabletkę preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg i jedną tabletkę metforminy u 73,09%, 74,26% i 60,66% pacjentów odpowiednio w grupach M, GM i U. Tylko 29,23% pacjentów wymagało zwiększenia dawki do 1 tabletki preparatu złożonego w połączeniu z 2 tabletkami metforminy lub 2 tabletek preparatu złożonego

Adres do korespondencji:

Sanjay Kalra

Bharti Hospital, Karnal, Haryana, Indie

e-mail: brideknl@gmail.com, drsanjaykalra2021@gmail.com

Tłum.: lek. Małgorzata Kamińska

Przyjęto: 30.09.2020 Zaakceptowano: 28.12.2020

w 60. i 90. dniu. Średnie wartości FPG, PPG i HbA<sub>1c</sub> były istotnie niższe w 90. dniu ( $p < 0,001$ ). Wnioski. Na podstawie tego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistych w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej można wnioskować, że stosowanie preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz preparatu metforminy (w razie potrzeby) było skuteczne i dobrze tolerowane, a ponad 3 na 5 pacjentów we wszystkich grupach osiągnęło docelową kontrolę glikemii w ciągu 30 dni. (Diabetol Prakt 2021; 7; 4: 257–262)

**Słowa kluczowe:** gliklazyd, cukrzyca, metformina, kontrola glikemii, preparat złożony

## ABSTRACT

**Background.** To evaluate the efficacy of gliclazide extended-release (XR) 60 mg + metformin XR 500 mg fixed-dose combination (FDC) with metformin as an add-on (as needed) in real-world clinical practice.

**Methods.** This prospective observational study was performed in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (group M) or on conventional gliclazide XR 60 mg + metformin XR 500 mg (group GM), and newly diagnosed or untreated patients with HbA<sub>1c</sub> >9% (group U) at 6 out-patient diabetes care units. Patients received gliclazide XR 60 mg + metformin XR 500 mg FDC and metformin (as needed) at baseline for 30 days. Up-titration with gliclazide capped at 120 mg and metformin every 30 days till day-90. The proportion of patients achieving target FPG was the primary endpoint.

**Results.** Of 455 patients (mean age:  $51.9 \pm 11.3$  years; mean BMI  $26.7 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>), 261 patients had a family history of diabetes and 161 patients had hypertension. Target FPG was achieved with 1 tablet each of gliclazide XR 60 mg + metformin XR 500 mg FDC and metformin by 73.09%, 74.26%, and 60.66% patients in groups M, GM, and U, respectively. Only 29.23% of patients required up-titration to 1 tablet of FDC + 2 tablets each of metformin and FDC at days 60 and 90. Mean FPG, PPG and HbA<sub>1c</sub> significantly reduced at day-90 ( $P < 0.001$ ). **Conclusions.** It can be concluded from this real-world primary-care practice study that the use of gliclazide XR 60 mg + metformin XR 500 mg FDC and metformin (as needed) was effective and well-tolerated, and > 3 out of 5 patients achieved target glycaemic control within 30 days in all groups. (Diabetol Prakt 2021; 7; 4: 257–262)

**Key words:** gliclazide, diabetes mellitus, metformin, glycaemic control, fixed-dose combination

## Wstęp

Cukrzyca stała się w Indiach, w których liczba zgłoszonych przypadków wynosi około 77 milionów, poważnym problemem zdrowotnym i ogromnym obciążeniem ekonomicznym [1]. Dane wskazują, że większość pacjentów otrzymuje doustne leki hipoglikemizujące, ale słabe przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia stanowi poważną przeszkodę w osiągnięciu odpowiedniej kontroli glikemii. W indyjskich placówkach podstawowej opieki zdrowotnej większość pacjentów jest diagnozowana i leczona przez lekarzy ogólnych, więc zwiększenie skuteczności leczenia cukrzycy w tych ośrodkach ma priorytetowe znaczenie. W większości wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy zaleca, aby w celu osiągnięcia docelowej kontroli glikemii stosować terapię dwulekową opartą na metforminie [2, 3]. Pomimo dostępności nowszych klas leków przeciwhiperglykemicznych, powszechnie stosuje się pochodne sulfonylomocznika (zwłaszcza gliklazyd) w skojarzeniu z metforminą ze względu na to, że są one bezpieczne, skuteczne, znane od wielu lat, zalecane w wytycznych, niedrogie i dostępne [4]. Preparat złożony zawierający gliklazyd o przedłużonym uwalnianiu (XR) 60 mg i metforminę XR 500 mg jest dostępny w Indiach w postaci podzielonej tabletki, co ułatwia miareczkowanie dawki w celu lepszej kontroli glikemii.

Niniejsze badanie miało na celu ocenę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM) otrzymujących preparat złożony gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg i w zależności od potrzeb dodatkowo metforminę w oddzielnym preparacie.

## Materiał i metody

To wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono w okresie od listopada 2017 roku do marca 2018 roku. Zostało ono zatwierdzone przez centralną komisję etyczną, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 2, u których lekarze według własnego uznania stosowali w ramach rutynowej opieki klinicznej preparat złożony zawierający gliklazyd XR 60 mg i metforminę XR 500 mg oraz dodatkowo metforminę XR 500 mg (zgodnie z profilem pacjenta). Uczestników badania podzielono na trzy grupy: nowo zdiagnozowani lub uprzednio nieleczeni pacjenci, u których odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił > 9% (Grupa U), pacjenci z niedostateczną kontrolą cukrzycy mimo stosowania metforminy w dawce 500 mg (Grupa M) i pacjenci z niedostateczną kontrolą cukrzycy mimo stosowania konwencjonalnej terapii skojarzonej gliklazylem XR 60 mg i metforminą XR 500 mg (Grupa GM). Kobiety w ciąży lub karmiące piersią,

osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością na pochodne sulfonylomocznika, chorzy z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), osoby u których występowały przeciwwskazania do stosowania gliklazynu, pacjentów z niekontrolowanymi i klinicznie istotnymi chorobami lub zdiagnozowanym nowotworem złośliwym oraz osoby, w przypadku których istniało wysokie prawdopodobieństwo utraty z obserwacji zostały wykluczone z badania.

Podczas wizyty początkowej wszystkim pacjentom zalecono przyjmowanie przez 30 dni 1 tabletki zawierającej gliklazyd XR 60 mg i metforminę XR 500 mg oraz dodatkowo metforminę 500 mg (w razie potrzeby). Leczenie zwiększano, według uznania badaczy, na podstawie stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) mierzonego w dniach 30., 60. i 90. Jako dawki maksymalne przyjęto 120 mg gliklazynu i 1500 mg metforminy na dobę.

Zebrano dane z dokumentacji medycznej pacjenta prowadzonej przez badaczy. Obejmowały one wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną. Stężenia glukozy na czczo i po posiłku (PPG, *postprandial plasma glucose*) mierzono na początku badania oraz w dniach 30., 60. i 90., a odsetek HbA<sub>1c</sub> mierzono na początku i na końcu badania (dzień 90).

### Analizy statystyczne

Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli kontrolę glikemii (FPG 90–130 mg/dl) podczas kolejnych wizyt kontrolnych (w populacji objętej zamiarem leczenia). Innymi punktami końcowymi były zmiany wartości FPG, PPG i HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 90. dnia. Dane kategoryczne przedstawiono jako wartości procentowe z 95% przedziałem ufności (CI, *confidence interval*). Zmiany FPG podano wraz z 95% CI. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.1.

### Wyniki

Do badania włączono ogółem 455 chorych (grupa M: 197, grupa GM: 136 i grupa U: 122) w 6 ośrodkach w Indiach. Średni wiek uczestników badania wynosił 51,9 ± 11,3 roku, a średni wskaźnik BMI wynosił 26,7 ± 6,2 kg/m<sup>2</sup> (tab. 1). U ponad połowy (n = 261) pacjentów wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni, 35,4% (n = 161) pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 30,1% (n = 137) było otyłych, u 22,6% (n = 103) występowała dyslipidemia, a u 9,9% (n = 45) choroby sercowo-naczyniowe.

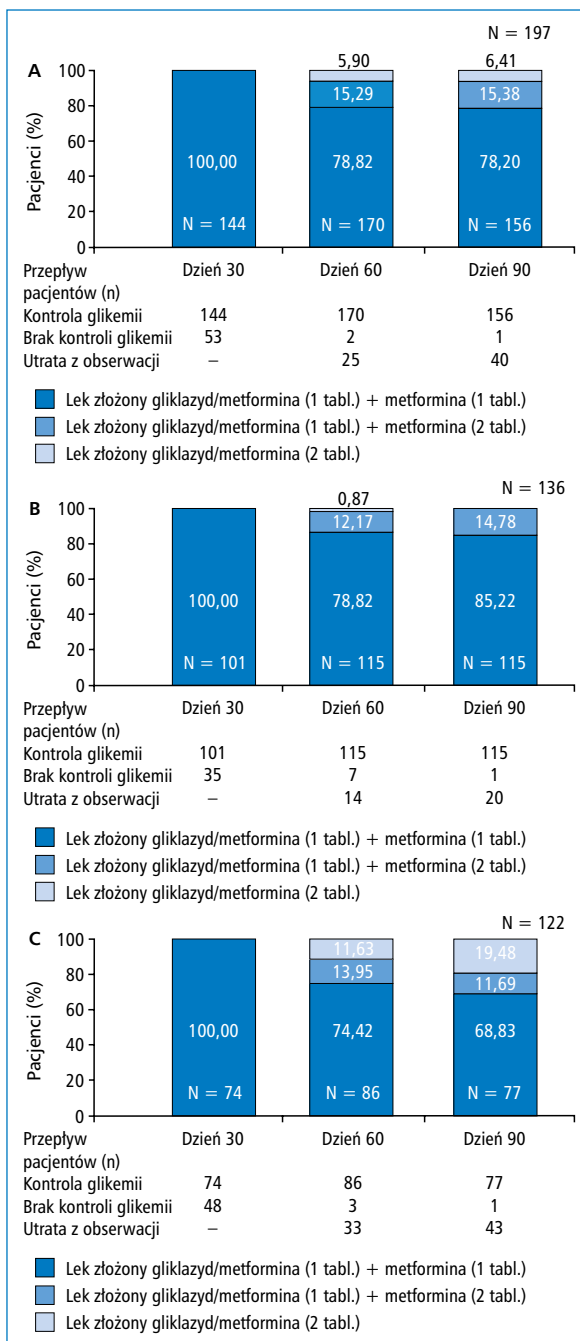
Spośród 197 osób w grupie M, docelowe wartości FPG w dniu 30. osiągnięto u 73,09% (n = 144), stosując 1 tabletkę preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg +

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna

Charakterystyka demograficzna pacjentów, n = 455	
Wiek, lata	51,9 (11,3)
Mężczyźni	244 (53,6)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,7 (6,2)
Ciśnienie skurczowe, mm Hg	132,5 (15,7)
Ciśnienie rozkurczowe, mm Hg	81,3 (8,1)
Czynniki ryzyka	
Palenie tytoniu	47 (10,3)
Otyłość	137 (30,1)
Wywiad medyczny	
Przebyty zawał serca	20 (4,4)
Zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie	1 (0,2)
Przebyty udar	4 (0,9)
Dodatni wywiad rodzinny odnośnie do cukrzycy	261 (57,4)
Inne choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie	45 (9,9)
Nadciśnienie tętnicze	161 (35,4)
Dyslipidemia	103 (22,6)

Dane przedstawiono jako średnie (odchylenie standardowe) lub n (%); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

metformina XR 500 mg w połączeniu z 1 tabletką metforminy (ryc. 1A). U około 15,29% i 15,38% pacjentów zwiększono dawkę do 1 tabletki preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg plus 2 tabletki metforminy w celu uzyskania kontroli glikemii odpowiednio w 60. i 90. dniu. Jedynie 5,90% i 6,41% pacjentów wymagało 2 tabletek preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg, aby uzyskać kontrolę glikemii odpowiednio w 60. i 90. dniu (ryc. 1A). Około 74,26% (n = 101) chorych w grupie GM osiągnęło kontrolę glikemii za pomocą preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg plus 1 tabletkę metforminy w dniu 30., a około 12–15% wymagało zwiększenia dawki do 1 tabletki preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg plus 2 tabletki metforminy podczas trzeciej i czwartej wizyty kontrolnej. Tylko 0,87% pacjentów wymagało 2 tabletek preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg w dniu 60. U żadnego z pacjentów nie było konieczności stosowania 2 tabletek preparatu złożonego gliklazynu XR 60 mg + metformina XR 500 mg w 90. dniu (ryc. 1B). Odsetek pacjentów z nowo zdiagnozowaną lub uprzednio nieleczoną cukrzycą z odsetkiem HbA<sub>1c</sub> > 9% (grupa U), którzy osiągnęły docelowe wartości FPG, stosując jedną tabletkę preparatu złożonego zawierającego 60 mg gliklazynu XR + 500 mg metforminy XR i 1 tabletkę metforminy w dniu 30. wynosił 60,66% (n = 74). Około 12–14%



**Rycina 1.** Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę glikemii i schemat leczenia w oparciu o preparat złożony. Wykres słupkowy przedstawia schemat leczenia preparatem złożonym u chorych, którzy osiągnęli kontrolę glikemii, a w tabeli pokazano ogólny wskaźnik kontroli glikemii; **A.** Grupa M, osoby z niedostateczną kontrolą glikemii w trakcie leczenia metforminą 500 mg ( $n = 197$ ); **B.** Grupa GM, osoby niedostateczną kontrolą glikemii w trakcie leczenia za pomocą konwencjonalnego gliklazyd i metforminy ( $n = 136$ ); **C.** Grupa U, nowo zdiagnozowani lub nieleczeni pacjenci z  $HbA_{1c} > 9\%$  ( $n = 122$ )

chorych zwiększono dawkę do 1 tabletki preparatu gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg plus 2 tabletki metforminy w 60. i 90. dniu. Około 12–19%

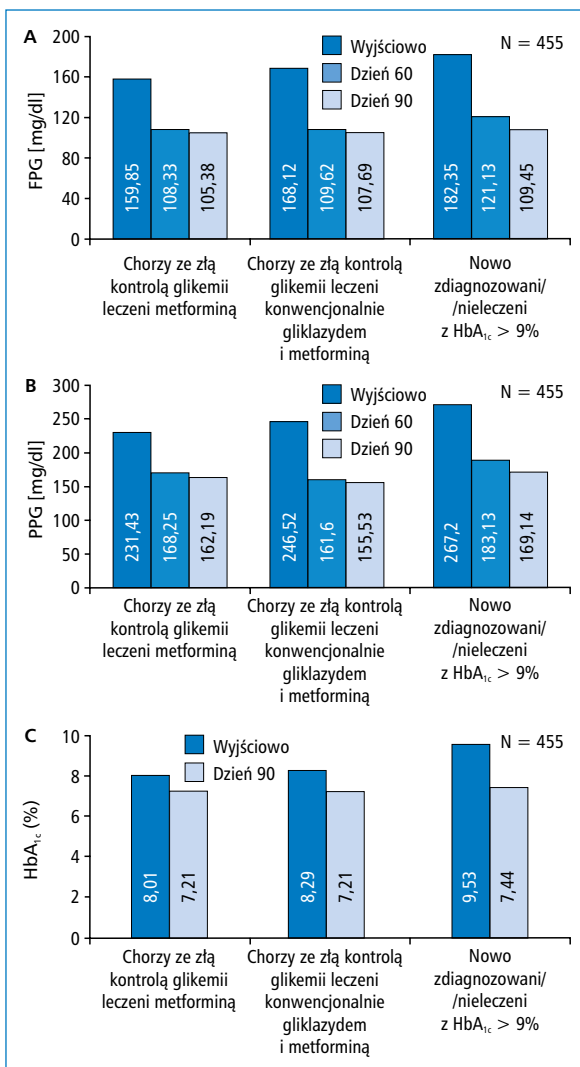
pacjentów wymagało 2 tabletek preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg, aby osiągnąć kontrolę glikemii w 60. i 90. dniu (ryc. 1C). Ogólnie większość pacjentów osiągnęła w dniu 30. docelowe wartości FPG po podaniu 1 tabletki preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg z 1 tabletką metforminy i tylko 29,23% (133/455) wymagało intensyfikacji leczenia. Co więcej, na zakończenie badania niedostateczną kontrolę glikemii stwierdzono tylko u kilku pacjentów w trzech grupach (ryc. 1).

U pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii, którzy stosowało konwencjonalną terapię skojarzoną gliklazydem XR 60 mg i metforminą XR 500 mg (grupa GM), średnia wartość FPG zmniejszyła się ze  $159,85 \pm 39,12$  mg/dl na początku badania do  $105,38 \pm 20,24$  mg/dl w 90. dniu ( $p < 0,001$ ; ryc. 2A). Podobnie wartość PPG zmniejszyła się z  $231,43 \pm 52,35$  mg/dl do  $162,19 \pm 26,4$  mg/dl ( $p < 0,001$ ; ryc. 2B), a odsetek  $HbA_{1c}$  z  $8,01 \pm 0,69\%$  do  $7,21 \pm 0,57\%$  ( $p < 0,001$ ; ryc. 2C). U pacjentów, którzy nie osiągnęli kontroli glikemii w trakcie leczenia metforminą (grupa M) średnia wartość FPG zmniejszyła się ze  $168,12 \pm 37,21$  mg/dl na początku badania do  $107,69 \pm 21,22$  mg/dl w 90. dniu ( $p < 0,001$ ; ryc. 2A). Również wartość PPG zmniejszyła się z  $246,52 \pm 63,27$  mg/dl do  $155,53 \pm 28,7$  mg/dl ( $p < 0,001$ ; ryc. 2B), a odsetek  $HbA_{1c}$  z  $8,29 \pm 1,01\%$  do  $7,21 \pm 0,61\%$  ( $p < 0,001$ ; ryc. 2C). W ostatniej grupie chorych nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych, u których odsetek  $HbA_{1c}$  wynosił  $>9\%$  (grupa U), średnia wartość FPG zmniejszyła się ze  $182,35 \pm 48,32$  mg/dl na początku badania do  $109,45 \pm 18,79$  mg/dl w dniu 90. ( $p < 0,001$ ; ryc. 2A). Podobnie wartość PPG zmniejszyła się z  $267,2 \pm 67,32$  mg/dl do  $169,14 \pm 25,62$  mg/dl ( $p < 0,001$ ; ryc. 2B), a odsetek  $HbA_{1c}$  z  $9,53 \pm 1,87\%$  do  $7,44 \pm 0,87\%$  ( $p < 0,001$ ; ryc. 2C).

Zgodnie z oczekiwaniami, redukcja wartości parametrów glikemicznych była większa w grupie U w porównaniu z grupą M i grupą GM. Stosowane przez 3 miesiące leczenie skojarzone oparte na gliklazydzie XR 60 mg i metforminie XR 500 mg, w dawkach zwiększanych według uznania lekarza, istotnie zmniejszyło wartości FPG, PPG i  $HbA_{1c}$  w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich 3 kategoriach chorych.

## Dyskusja

W przedstawionym badaniu leczenie cukrzycy typu 2 preparatem złożonym gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg w połączeniu z osobnym preparatem metforminy poprawiło kontrolę glikemii we wszystkich trzech grupach. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii podczas leczenia samą metforminą lub stosowania konwencjonalnej terapii



Rycina 2. Kontrola glikemii u chorych otrzymujących preparat złożony gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg i preparat metforminy XR 500 mg w dawkach zwiększanych w zależności od potrzeb. A: Średnie wartości FPG podczas wizyty początkowej i wizyt kontrolnych; B: Średnie wartości PPG podczas wizyty początkowej i wizyt kontrolnych; C: Średni odsetek HbA<sub>1c</sub> podczas wizyty początkowej i końcowej. Wartości FPG, PPG i HbA<sub>1c</sub> były istotnie zmniejszone ( $p < 0,001$ ) w dniu 60. i dniu 90. w porównaniu z odpowiednimi wartościami wyjściowymi; FPG: *fasting plasma glucose* — glikemia na czczo; PPG: *postprandial plasma glucose* — glukoza poposiłkowa

skojarzonej gliklazydem XR 60 mg i metforminą XR 500 mg, ponad 50% osób osiągnęło docelową wartość FPG w ciągu 30 dni (pierwsza wizyta). Co więcej, około 37% pacjentów z nowo zdiagnozowaną lub nieleczoną uprzednio cukrzycą, u których wyjściowy odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił > 9%, osiągnęło docelową wartość FPG w ciągu 30 dni.

Wyniki badań wskazują, że gliklazyd skuteczniej obniża HbA<sub>1c</sub> niż inne leki insulinotropowe [5]. Gliklazyd jest również bezpieczny dla układu krążenia i wiąże

się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii [5, 6]. W badaniu GUIDE z randomizacją (*GIU*ucose control in type 2 diabetes: *Diamicron MR vs glimEpiride*) typu *head-to-head* stwierdzono, że ryzyko hipoglikemii jest mniejsze w porównaniu z glicemipirydem [7]. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą 18 badań obejmujących łącznie 167 327 pacjentów z cukrzycą wykazano, że gliklazyd był bardziej bezpieczny w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) [6]. Dane z duńskiego rejestru obejmującego 107 806 chorych na cukrzycę z zawałem serca lub bez zawału w wywiadzie, którzy rozpoczęli monoterapię lekiem stymulującym wydzielanie insuliny lub metforminą, również pokazały, że leczenie gliklazydem wiąże się w 9-letniej obserwacji z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym i niższą śmiertelnością całkowitą [8]. Również w randomizowanym badaniu Steno-2 przeprowadzonym w grupie 160 chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią u osób stosujących intensywne leczenie gliklazydem stwierdzono medianę wydłużenia życia o 7,9 roku z wydłużeniem o 8,1 roku czasu wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych; mediana okresu obserwacji wynosiła 21,2 roku [9]. W przeciwieństwie do innych pochodnych sulfonilomocznika gliklazyd cechuje większa selektywność w stosunku do receptorów trzustkowych niż tych znajdujących się w mięśniu sercowym, co w połączeniu z jego właściwościami fibrynolitycznymi (które są niezależne od jego działania hipoglikemizującego) może być przyczyną większego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego [10].

Zmniejszenie wartości parametrów glikemicznych było zgodne z wcześniej opisanymi badaniami. Ponadto wyniki wskazujące na wygodę stosowania i skuteczność preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg potwierdzają obserwacje opisywane w innych badaniach prowadzonych w Indiach [11, 12].

W wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy, w tym najnowszych wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia, wskazuje się gliklazyd jako preferowaną pochodną sulfonilomocznika do stosowania w skojarzeniu z metforminą [2, 3]. Jednak problemem jest słabe przestrzeganie przez pacjentów zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich i zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowej kontroli glikemii [13]. W niniejszym badaniu > 70% pacjentów osiągnęło docelowe wartości FPG w krótkim czasie, co można tłumaczyć łatwością miareczkowania dawki przy użyciu preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz preparatu metforminy (w razie potrzeby). To mogło przyczynić się do szybszej poprawy kontroli glikemii we wszystkich grupach chorych.

Głównym ograniczeniem tego badania jest to, że pacjenci nie otrzymywali losowo przydzielonego leczenia. Schemat leczenia pozostawał w gestii lekarzy przepisujących lek. Jednak wyniki badania reprezentowały rzeczywiste dane z podstawowej opieki zdrowotnej dotyczące skutecznego zwiększania dawki i intensyfikowania terapii przy użyciu preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz preparatu metforminy (zgodnie z profilem pacjenta).

Przede wszystkim, przedstawione wyniki sugerują, że leczenie skojarzone oparte na gliklazydzie i metforminie, w dawkach zwiększanych według uznania lekarza przez 3 miesiące, istotnie zmniejszyło poziomy FPG, PPG i HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowych u osób, które nie osiągnęły kontroli glikemii podczas leczenia samą metforminą lub konwencjonalnym skojarzeniem gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz u nowo zdiagnozowanych lub nieleczonych pacjentów, u których odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił > 9%. Ogólnie leczenie było dobrze tolerowane przez chorych.

## Wnioski

W oparciu o powyższe badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej można sformułować wniosek, że intensyfikacja leczenia z zastosowaniem preparatu złożonego gliklazyd XR 60 mg + metformina XR 500 mg oraz preparatu metforminy (zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta) może być skuteczną metodą pozwalającą na osiągnięcie optymalnej kontroli glikemii w codziennej praktyce klinicznej.

## Podziękowania

Autorzy dziękują CBCC Global Research za pomoc w przygotowaniu anglojęzycznej wersji manuskryptu.

## Finansowanie

Firma Serdia Pharmaceuticals (India) Pvt. Ltd. wsparła konceptualizację badania i sfinansowała pomoc w zakresie przygotowania manuskryptu.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PÍSMIENICTWO

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2019. <http://www.diabetesatlas.org>.
2. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. [www.idf.org/managing-type2-diabetes](http://www.idf.org/managing-type2-diabetes).
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocr Pract.* 2018; 24(1): 91–120, doi: [10.4158/CS-2017-0153](https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153), indexed in Pubmed: [29368965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368965/).
4. Kalra S, Aamir AH, Raza A, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(5): 577–596, doi: [10.4103/2230-8210.163171](https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171), indexed in Pubmed: [26425465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425465/).
5. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 110(1): 75–81, doi: [10.1016/j.diabres.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.002), indexed in Pubmed: [26361859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361859/).
6. Simpson S, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015; 3(1): 43–51, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X).
7. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(8): 535–542, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x), indexed in Pubmed: [15305887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305887/).
8. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011; 32(15): 1900–1908, doi: [10.1093/eurheartj/ehr077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077), indexed in Pubmed: [21471135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471135/).
9. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59(11): 2298–2307, doi: [10.1007/s00125-016-4065-6](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6), indexed in Pubmed: [27531506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531506/).
10. De Fa. Evidence-based benefits of a selective secretagogue: Diamicron MR 60 mg. *Medicographia.* 2016; 38: 77–87.
11. Kalra S, Das AK. Epidemiologic Surveillance of Glycemic Response to a Scored, Breakable, Extended Release, Fixed Dose Combination of Gliclazide and Metformin in Persons with Type 2 Diabetes. *J Assoc Physicians India.* 2017; 65(6): 38–41, indexed in Pubmed: [28782312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782312/).
12. Mohan V, Chopra V, Sanyal D, et al. Treatment of Type 2 Diabetes with a Breakable Extended Release Gliclazide Formulation in Primary Care: The Xrise Study. *J Assoc Physicians India.* 2015; 63(12): 26–29, indexed in Pubmed: [27666900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666900/).
13. Laverna F, Adkins SE, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgrad Med.* 2015; 127(8): 808–817, doi: [10.1080/00325481.2015.1085293](https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1085293), indexed in Pubmed: [26439384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439384/).