

УДК 616.379-008.64-08.357+615.357

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ МЕТФОРМІНУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

Резюме. У статті обґрунтовується раннє призначення комбінації цукрознижувальних препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Метою дослідження була оцінка динаміки показника глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) наприкінці періоду спостереження порівняно з початковим рівнем, а також визначення додаткових параметрів ефективності, безпечності і переносимості препарату Дуглимакс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) в терапії хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 35 хворих на ЦД 2-го типу, які були розділені на 2 групи. У пацієнтів першої групи (16 осіб) рівень HbA1c не перевищував 8,0 %. Другу групу сформували 19 хворих із ЦД 2-го типу і рівнем HbA1c від 8,0 до 10,0 %.

Результати дослідження. Нормалізація глікемії на тлі прийому Дуглимаксу призвела до зменшення показника HbA1c у пацієнтів як першої, так і другої групи. Зниження маси тіла сприяло зменшенню показника окружності талії (ОТ). В обох групах хворих виявлена тенденція до зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Результати проведеного клінічного дослідження свідчать про відсутність розвитку гіпоглікемічних станів у пацієнтів на тлі прийому Дуглимаксу протягом періоду спостереження.

Висновки. Призначення комбінованої протидіабетичної терапії препаратом Дуглимакс впродовж 24 тижнів призводить до істотного зниження рівня HbA1c і досягнення цільових показників вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу. На тлі нормалізації вуглеводного обміну використання комбінованої терапії сприяє помірному зменшенню маси тіла й величини ОТ, зменшенню вмісту ЛПНЩ у сироватці крові. Відзначається добра переносимість і високий ступінь безпечності препарату Дуглимакс упродовж періоду спостереження.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, лікування, метформін, глімепірид.

Вступ

Проблема управління цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу із призначенням пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) стосується багатьох людей, оскільки зростання поширеності цієї недуги свідчить про її глобальну епідемію [1, 2]. Гіперглікемія розглядається не лише як невід'ємна метаболічна ознака ЦД 2-го типу, вона має провідним порушенням, на усунення якого має бути скероване лікування захворювання. Останнім часом у фармакотерапії спостерігається зміщення акцентів у бік комбінації цукрознижувальних препаратів з різним механізмом дії [3, 4]. Результати дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) дозволили обґрунтувати необхідність широкого використання комбінованої терапії для ефективного контролю глікемії. У цьому дослідженні було чітко продемонстровано: монотерапія ефективна лише обмежений час, через 3 роки після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу комбінованої терапії потребують 45 % па-

цієнтів, через 9 років ця цифра досягає 75 %, а через 9 років монотерапія ефективна лише в кожного четвертого пацієнта [5].

Початок терапії з комбінації цукрознижувальних препаратів сприяє швидшому зниженню глікемії аж до необхідних цільових показників. Очевидно, що важливою складовою успішного лікування ЦД 2-го типу також є раціональність комбінацій лікарських засобів. У цьому контексті, враховуючи складний багатофакторний патогенез захворювання, оптимальним є вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії [6, 7]. У клінічній практиці найчастіше використовується комбінація метформіну і похідних сульфонілсечовини, що дає можливість успішно контролювати глікемію [8, 9].

Підвищення прихильності хворого до лікування — одна з найскладніших проблем для лікаря. Саме тому

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

важливим етапом на шляху вдосконалення стратегії фармакотерапії, у тому числі і ЦД 2-го типу, стало створення фіксованих комбінацій препаратів, що значно покращують прихильність пацієнтів до терапії, що зрештою призводить до ще більшої ефективності лікування захворювання [10].

Серед фіксованих комбінацій особливої уваги заслуговує препарат Дуглимакс. В арсеналі ендокринолога є дві його лікарські форми, що містять в одній таблетці метформін SR і глімепірид в дозах 500/2 мг або 500/1 мг. При застосуванні препарату Дуглимакс реалізується основний сенс комбінованої терапії ЦД 2-го типу: посилення цукрознижувальної активності досягається за рахунок дії компонентами препарату на різні ланки патогенезу захворювання, що значно підвищує результативність лікування. Застосування метформіну і глімепіриду у фіксованій комбінації призводить також до зменшення ризику розвитку небажаних явищ і кращої переносимості лікування хворими на ЦД 2-го типу.

Безперечною перевагою фіксованої комбінації метформіну і глімепіриду є той факт, що зазначені компоненти потенціюють дію один одного при одночасному зниженні ризику виникнення побічних ефектів, у тому числі гіпоглікемії. При цьому фармакокінетика метформіну не змінюється, але пік концентрації глімепіриду настає швидше, що є важливою перевагою Дуглимаксу.

Метою дослідження була оцінка динаміки показника глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) наприкінці періоду спостереження порівняно з початковим рівнем, а також визначення додаткових параметрів ефективності, безпечності і переносимості препарату Дуглимакс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) в терапії хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи

Критеріями включення в дослідження були: підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; ЦД 2-го типу відповідно до класифікації ВООЗ, виявлений не менше ніж за 30 днів до скринінгу за умови відсутності медикаментозного лікування; вік 35–70 років; хворі початково можуть перебувати на монотерапії дієтою і/або отримувати пероральні цукрознижувальні препарати в середньотерапевтичних дозах: метформін (до 2000 мг/добу), гліклазид модифікованого вивільнення (60 мг/добу), глібенкламід (3,5–7 мг/добу) за умови недостатньої ефективності останніх (рівень HbA_{1c} понад 7 % і менше 10 %). Тривалість попередньої цукрознижувальної терапії була не менше трьох місяців до скринінгу; індекс маси тіла (ІМТ) — від 25 до 40 кг/м²; самоконтроль глікемії, дотримання дієтичних рекомендацій і відвідання лікаря в призначений час.

Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз в анамнезі; рівень глюкози плазми натще понад 13,3 ммоль/л на момент скринінгу; порушення функції нирок (креатинін крові > 150 мкмоль/л; ШКФ < 60 мл/хв); рівень АлАТ, АсАТ більш ніж утричі вищий за верхню межу норми; будь-які стани, що

супроводжуються гіпоксією; інсулінотерапія; прийом препаратів для зниження маси тіла впродовж останніх трьох місяців; вагітність і лактація; участь у будь-яких клінічних випробуваннях лікарських препаратів за останні 30 днів; психічні захворювання; інфаркт міокарда впродовж шести місяців до скринінгу; неконтрольована артеріальна гіпертензія (систолический артеріальний тиск понад 160 мм рт.ст. і/або діастолічний понад 100 мм рт.ст. на тлі відповідного лікування); системне лікування препаратами кортикостероїдних гормонів; відоме або підозрюване зловживання алкоголем або наркотичними засобами; будь-які вказівки на реакції гіперчутливості або резистентності до препаратів групи бігуанідів і глімепіриду.

Дизайн дослідження

Під спостереженням перебували 35 хворих на ЦД 2-го типу, які були розділені на 2 групи. У пацієнтів першої групи (16 осіб) рівень HbA_{1c} не перевищував 8,0 %. До включення в дослідження 5 пацієнтів перебували на монотерапії ПЦЗП, 6 пацієнтів приймали метформін, 5 осіб були на дієтотерапії.

Другу групу сформували 19 хворих на ЦД 2-го типу, рівень HbA_{1c} від 8,0 до 10,0 %. До включення в дослідження пацієнти цієї групи приймали таку цукрознижувальну терапію: 4 пацієнти перебували на монотерапії ПЦЗП, 10 пацієнтів отримували метформін, 5 осіб були на дієтотерапії.

У кожного пацієнта було 7 візитів до клініки з інтервалом 25–30 днів. Активні речовини (метформін і глімепірид), що входять до складу досліджуваного препарату, є добре вивченими й ефективними, що дозволяло переводити пацієнтів на цю комбіновану терапію з монотерапії метформіном і ПЦЗП у середньотерапевтичних дозах.

Рівні HbA_{1c} від 7 до 10 % вибрані як критерії включення в дослідження у зв'язку з тим, що ці критерії застосовуються в більшості проведених клінічних досліджень на популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу. При початковому рівні HbA_{1c} понад 10 % доцільність застосування монотерапії ПЦЗП є сумнівною.

Пацієнти обох груп були порівнянні за віком (у першій групі середній вік становив $57,7 \pm 1,3$ року, у другій групі — $53,6 \pm 2,1$ року) і масою тіла. ІМТ становив відповідно $32,9 \pm 2,8$ кг/м² і $31,8 \pm 3,6$ кг/м². Тривалість активного лікування в обох групах становила від п'яти до шести місяців.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення HbA_{1c} в крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС) і фракцій холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також тригліцеридів і коефіцієнта атерогенності.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм Statistica (StatSoft Version 6.0). Для опису розподілу показника визначали середнє значення, стандартну похибку середньої і середнє квадратичне відхилення. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними, отриманими в результаті дослідження, спостерігалось вірогідне зниження рівня глікемії натще в пацієнтів обох груп, що свідчить про належний цукрознижувальний ефект препарату.

Нормалізація глікемії на тлі прийому Дуглимаксу закономірно призвела до зменшення показника HbA1c як у пацієнтів першої, так і в осіб другої групи (табл. 1).

Враховуючи статистично значущі зміни показника HbA1c в обох групах пацієнтів (на 1,09 і 2,17 % відповідно), можна стверджувати, що досліджуваний препарат з успіхом можна використовувати у хворих з рівнем

HbA1c від 7 до 10 % з метою компенсації вуглеводного обміну.

У зв'язку з тим, що одним із побічних результатів терапії ПЦЗП є збільшення маси тіла, ми оцінювали вплив проведеної терапії на ІМТ. Як бачимо з даних, наведених у табл. 2, на тлі лікування відзначалось зниження маси тіла, яке вираженіше проявлялось у пацієнтів другої групи. Ймовірно, це пов'язано з тим, що пацієнти цієї групи отримували більші дози препарату і, відповідно, метформіну. Однак зниження маси тіла за період спостереження не досягло рівня статистичної вірогідності.

Загалом ці показники демонструють сприятливий вплив комбінованого призначення глімепіриду і метформіну на динаміку маси тіла, що має велике значення при тривалому лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу з наявністю супутньої патології (ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія).

Зниження маси тіла (табл. 3) призводило до зменшення показника окружності талії (ОТ), який, як відомо, має велике значення в розвитку і прогресуванні супутньої патології при ЦД 2-го типу. Зменшення по-

Таблиця 1. Показники HbA1c (%) в обстежених пацієнтів під час дослідження

Термін дослідження	Перша група, n = 16	Друга група, n = 19
Початок дослідження	7,49 ± 0,22	8,39 ± 0,18
12 тижнів терапії	6,82 ± 0,21*	6,89 ± 0,24*
24 тижні терапії	6,74 ± 0,23*	6,76 ± 0,27*

Примітка: * – відмінності вірогідні порівняно з показниками на початок дослідження, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка ІМТ (кг/м²) в обстежених пацієнтів на різних етапах дослідження

Термін дослідження	Перша група, n = 16	Друга група, n = 19
Початок дослідження	32,9 ± 2,8	31,8 ± 3,6
12 тижнів терапії	32,2 ± 1,9	30,9 ± 2,8
24 тижні терапії	31,8 ± 2,1	29,7 ± 2,6

Примітка: відмінності між показниками наприкінці дослідження і фоновими величинами статистично невірогідні, $p > 0,05$

Таблиця 3. Динаміка показників ОТ (см) в обстежених пацієнтів на різних етапах дослідження

Термін дослідження	Перша група, n = 16	Друга група, n = 19
Початок дослідження	103,2 ± 5,1	105,7 ± 5,1
12 тижнів терапії	101,8 ± 4,9	103,6 ± 3,8
24 тижні терапії	99,8 ± 3,1	99,4 ± 2,9

Примітка: відмінності між показниками наприкінці дослідження і фоновими величинами статистично невірогідні, $p > 0,05$.

Таблиця 4. Динаміка показників ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л) в обстежених пацієнтів на різних етапах дослідження

Термін дослідження	Перша група, n = 16	Друга група, n = 19
Початок дослідження	3,44 ± 0,32	3,08 ± 0,94
12 тижнів терапії	3,16 ± 0,18	2,91 ± 0,72
24 тижні терапії	2,97 ± 0,22	2,96 ± 0,47

Примітка: відмінності між показниками наприкінці дослідження і фоновими величинами статистично невірогідні, $p > 0,05$.

казника ОТ в обох групах обстежених свідчить про те, що зниження ІМТ у них відбувалося переважно за рахунок вісцерального жиру.

Враховуючи, що в прогресуванні серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2-го типу важливе значення має стан ліпідного обміну, у нашому дослідженні був оцінений один з головних атерогенних чинників — рівень ліпопротеїнів низької щільності.

В обох групах хворих виявлена тенденція до зниження вмісту ЛПНЩ (табл. 4).

Зміни цього показника, очевидно, пов'язані з низкою чинників: нормалізацією вуглеводного обміну, зниженням маси тіла, зменшенням ОТ, а також з тим, що метформін і глімеїрид мають антиатерогенний плейотропний ефект. Слід підкреслити, що терапія гіполіпідемічними препаратами не змінювалася на тлі дослідження.

Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, було зареєстровано два випадки небажаних явищ, жодне з них не відповідало категорії «серйозні». Вони були пов'язані з диспептичними явищами на тлі прийому метформіну і не потребували корекції дозування препарату. Відомо, що однією з істотних побічних дій цукрознижувальних препаратів є їх здатність провокувати розвиток гіпоглікемічних станів. Результати проведеного клінічного дослідження свідчать про відсутність розвитку гіпоглікемічних станів у пацієнтів на тлі прийому Дуглимаксу протягом періоду спостереження. Це підтверджує вірогідність низького ризику побічних явищ, у тому числі гіпоглікемії, при використанні досліджуваного препарату.

Рекомендований спектр клінічного застосування Дуглимаксу: вперше виявлений ЦД 2-го типу при рівні HbA_{1c} 7,6–9,0 %, коли виникає необхідність швидкого та надійного зниження глікемії (початкова доза — 1 таблетка препарату Дуглимакс 2/500 мг або 1/500 мг 1 раз на добу). Вибір дозувань забезпечує зручну титрацію лікарського засобу до досягнення цільового рівня HbA_{1c} . Для досягнення цільових показників глікемії дозу препарату поступово підвищують кожні 2 тижні. При неефективності монотерапії метформіном в оптимальній добовій дозі 2000–2500 мг Дуглимакс призначають у дозі 1/500 мг по 1–2 таблетки на добу. У разі переведення з окремого застосування метформіну SR і глімеїриду на Дуглимакс розпочинають з дози 1–2 таблетки на добу залежно від попередньої дози зазначених препаратів.

Протипоказання для призначення препарату: ЦД 1-го типу, порушення функцій нирок (ШКФ < 60 мл/хв), захворювання крові, стани гіпоксії будь-якої природи, а також зловживання алкоголем. Слід утриматися від призначення препарату в період вагітності і лактації. Застосування препарату слід припинити до проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень із введенням йодовмісної контрастної речовини (не менше ніж за 48 год до і після маніпуляції), а також планових операцій під загальним наркозом.

Висновки

1. Призначення комбінованої протидіабетичної терапії препаратом Дуглимакс упродовж 24 тижнів призводить до істотного зниження рівня глікозильованого гемоглобіну й досягнення цільових показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. На тлі нормалізації вуглеводного обміну використання комбінованої терапії сприяє помірному зменшенню маси тіла і величини окружності талії, зменшенню вмісту ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові.

3. Відзначається добра переносимість і високий ступінь безпечності препарату Дуглимакс упродовж періоду спостереження.

Список літератури

1. Дедов И.И. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. — 2012. — № 1. — С. 7-13.
2. IDF Diabetes Atlas Update 2012. — [http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update 2012](http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update%202012).
3. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047-1053.
4. Juurlink D.N. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population / D.N. Juurlink, T. Gomes, B.R. Shah, M.M. Mamdani // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 12. — P. 1524-1528.
5. Wilmut E.G. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis / E.G. Wilmut, C.L. Edwardson, F.A. Achana [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 11. — P. 2895-2905.
6. Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycaemia macrovascular and microvascular complications of type 2 (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.
7. Shernthaner G. et al. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care // *Diabetes Med.* — 2010. — Vol. 27. — P. 739-743.
8. McEwan P., Evans M., Kan H., Bergenheim K. Understanding the interrelationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model // *Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12 — P. 431-406.
9. Loubani M., Fowler A., Standen N.B., Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 515 — P. 142-149.
10. Icks A. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients with stroke: survival up to 5 years in a health insurance population cohort in Germany / A. Icks, H. Claessen, S. Morbach [et al.] // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 9. — P. 1868-1875.

Отримано 04.04.13 □

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

БЕЗОПАСНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА МЕТФОРМИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ГЛИМЕПИРИДА

Резюме. В статье обосновывается раннее назначение комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Целью исследования была оценка динамики показателя гликозилированного гемоглобина (HbA1c) после периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем, а также определение дополнительных параметров эффективности, безопасности и переносимости препарата Дуглимакс производства «Кусум Фарм» (Украина) в терапии больных СД 2-го типа.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 35 больных СД 2-го типа, которые были разделены на две группы. У пациентов первой группы (16 больных) уровень HbA1c не превышал 8,0 %. Вторую группу сформировали 19 больных с СД 2-го типа и уровнем HbA1c от 8,0 до 10,0 %.

Результаты исследования. Нормализация гликемии на фоне приема Дуглимакса привела к уменьшению показателя HbA1c у пациентов как первой, так и второй группы. Снижение массы тела способствовало уменьшению показателя окружности талии (ОТ). В обеих группах больных выявлена тенденция к снижению содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют об отсутствии развития гипогликемических состояний у пациентов на фоне приема Дуглимакса в течение периода наблюдения.

Выводы. Назначение комбинированной противодиабетической терапии препаратом Дуглимакс на протяжении 24 недель приводит к существенному снижению уровня HbA1c и достижению целевых показателей углеводного обмена у больных СД 2-го типа. На фоне нормализации углеводного обмена использование комбинированной терапии способствует умеренному уменьшению массы тела и величины ОТ, уменьшению ЛПНП в сыворотке крови. Отмечается хорошая переносимость и высокая степень безопасности препарата Дуглимакс на протяжении периода наблюдения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, метформин, глимепирид.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SAFETY AND CLINICAL EFFICIENCY OF USING COMBINED PREPARATION OF METFORMIN EXTENDED-RELEASE AND GLIMEPIRIDE

Summary. The article explains the early use of a combination of glucose-lowering drugs that act on different stages of pathogenesis of diabetes mellitus (DM) type 2.

The aim of the study was to evaluate changes in the indicator of glycosylated hemoglobin (HbA1c) after the observation period compared with baseline, as well as the determination of additional parameters of efficacy, safety and tolerability of Duglimax manufactured by Kusum Pharm (Ukraine) in the treatment of patients with DM type 2.

Materials and Methods. We observed 35 patients with DM type 2, which were divided into two groups. The patients of the first group (16 patients), HbA1c levels did not exceed 8.0 %. The second group is formed of 19 patients with DM type 2 and level of HbA1c from 8.0 to 10.0 %.

The Results of the Study. Normalization of blood glucose in patients receiving Duglimax resulted in a decrease in HbA1c in patients both of first and second group. Weight loss contributed to reduced waist circumference (WC). Both groups of patients showed a trend to reduction of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. The results of the clinical studies indicate a lack of development of hypoglycaemia in patients in patients receiving Duglimax during the observation period.

Conclusions. Administration of a combined anti-diabetic therapy with Duglimax for 24 weeks results in a significant reduction in HbA1c and the achievement of the targets of carbohydrate metabolism in patients with DM type 2. On the background of normalization of carbohydrate metabolism using combination therapy helps moderate decrease in body weight and WC value, to reduce serum LDL. Good tolerability and high degree of safety of Duglimax throughout the observation period were noted.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, metformin, glimepiride.