

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78750

ПАНЬКІВ В.І.

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

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТФОРМІНОМ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ І ГЛІМЕПІРИДОМ НА ВУГЛЕВОДНИЙ І ЖИРОВИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Резюме. Мета дослідження — вивчення ефективності та безпеки терапії метформіном пролонгованої дії у поєднанні з глімепіридом у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 35 хворих на ЦД 2-го типу. До включення в дослідження пацієнти отримували метформін без досягнення цільових рівнів глікемії, а з моменту спостереження було додатково призначено комбіновану цукрознижувальну терапію глімепіридом і метформіном пролонгованої дії (препарат Дуглимакс, «Кусум Фарм», Україна) у поєднанні з метформіном (препарат Метамін SR, «Кусум Фарм», Україна). Лікування тривало впродовж 12 тижнів. До і після лікування оцінювали показники вуглеводного, ліпідного обміну, ступінь інсулінорезистентності та масу тіла. **Результати.** У проведеному дослідженні встановлений позитивний вплив комбінованої терапії метформіном і глімепіридом на вуглеводний та ліпідний обмін і загалом на показники чинників ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (дисліпідемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію). Рівень глікованого гемоглобіну порівняно з початковими значеннями знизився на 1,5 % ($p < 0,05$), глікемії натще — на 32,1 % ($p < 0,05$), постпрандіальної глікемії — на 43,7 % ($p < 0,05$). Крім того, на тлі терапії спостерігалось покращення ліпідного обміну: зниження загального холестерину на 16,6 % ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 29,7 % ($p < 0,05$), тригліцеридів — на 42,7 % ($p < 0,001$). Спостерігалось зниження рівня лептину в плазмі крові з $17,84 \pm 2,3$ нг/мл до $14,83 \pm 2,42$ нг/мл ($p > 0,05$). Зміни антропометричних показників (індексу маси тіла, окружності талії і стегон) були статистично незначущими ($p > 0,05$). На тлі комбінованого лікування не відзначалось гіпоглікемічних реакцій і побічних явищ. **Висновки.** Комбінована цукрознижувальна терапія метформіном пролонгованої дії і глімепіридом упродовж 12 тижнів призвела до статистично значущого покращення показників вуглеводного та ліпідного обміну.

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

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) посідає третє місце серед причин смерті після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Згідно з сучасними прогнозами, епідемія ЦД не зупинена, і захворюваність зростає в геометричній прогресії [1]. ЦД 2-го типу — прогресуюче гетерогенне захворювання, при якому одночасно діють два основні патогенетичні механізми: резистентність до інсуліну і дисфункція β -клітин підшлункової залози [2]. Впродовж тривалого часу інсулінорезистентність (ІР) компенсується надмірною продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози (гіперінсулінемією), що підтримує вуглеводний обмін у нормі. Найчастіше, попри виражену компенсаторну гіперінсулінемію, гіперглікемія продовжує наростати,

справляючи свою токсичну дію як на β -клітини підшлункової залози, так і на клітини інсулінозалежних тканин-мішеней, посилюючи ІР. Однак прогресування ІР призводить до того, що підшлункова залоза не справляється з посиленням навантаженням глюкозою і поступово знижує продукцію інсуліну [3].

Подальший природний перебіг ЦД 2-го типу призводить до прогресивного зменшення β -клітин, зре-

Адреса для листування з автором:
Паньків Володимир Іванович
E-mail: endocr@i.ua

© Паньків В.І., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

штою вони заміщаються амілоїдом, а секреція інсуліну знижується, його не вистачає для пригнічення продукції глюкози в печінці, розвивається дефіцит інсуліну після їди, формується хронічна гіперглікемія, результатом якої є розвиток мікро- і макросудинних ускладнень. Для запобігання пізнім судинним ускладненням та їх відстрочення потрібне досягнення стабільної, задовільної компенсації вуглеводного обміну.

У новому алгоритмі терапії ЦД 2-го типу Американської діабетичної асоціації зразка 2016 року цукрознижувальним препаратом першої лінії для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу, як і в попередніх редакціях цього алгоритму, є метформін [4]. Він пригнічує глюконеогенез у печінці, уповільнює кишкову абсорбцію глюкози, знижує або стабілізує масу тіла, нормалізує ліпідний обмін, посилює процеси фібринолізу. На тлі прийому препарату не виникають гіпоглікемічні реакції, тому він може застосовуватися вже на стадії порушеної толерантності до глюкози.

Відомо, що потреба в комбінованій терапії з часом виникає у більшості пацієнтів, оскільки ЦД є прогресуючим захворюванням. Поєднання препаратів, що діють на різні ланки патогенезу ЦД, дозволяє забезпечити кращий глікемічний контроль [5]. Найчастіше використовується комбінація метформіну з похідними сульфонілсечовини в силу її доведеної ефективності, доступності, безпеки й економічності. Тому при необхідності поєднаної терапії вибір здійснюється на користь тривалодіючих препаратів. Їх застосування дає можливість розв'язати відразу декілька проблем. Зменшення кратності прийому дозволяє знизити ймовірність побічних ефектів і підвищити виконання пацієнтом лікарських рекомендацій, а багатофакторна дія сприяє кращому глікемічному контролю. У зв'язку з цим становить інтерес комбінація глімепіриду — найновішого препарату сульфонілсечовини, який ефективно знижує рівень глікемії, має екстрапанкреатичну (інсулінозберігаючу) дію, а також безпечний при призначенні особам із серцево-судинними захворюваннями, у поєднанні з метформіном [6]. Підвищення прихильності хворого до лікування — одна з найскладніших проблем для лікаря. Саме тому 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 [7, 8]. Серед фіксованих комбінацій на особливу увагу заслуговує препарат Дуглимакс виробництва «Кусум Фарм» (Україна). В арсеналі ендокринологів наявні дві його лікарські форми, що містять в одній таблетці метформін SR і глімепірид у дозах відповідно 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 сприяє зменшенню ризику розвитку небажаних явищ і кращій переносимості лікування хворими на ЦД 2-го типу. При цьому фармакокінетика метформіну не змінюється, але пік концентрації глімепіриду настає швидше, що є важливою перевагою Дуглимаксу.

Метою дослідження стало вивчення ефективності та безпеки терапії метформіном пролонгованої дії у поєднанні з глімепіридом у хворих на цукровий діабет 2-го типу, а також її вплив на показники вуглеводного і ліпідного обміну.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 35 пацієнтів із ЦД 2-го типу (24 жінки, 11 чоловіків) віком $57,36 \pm 1,69$ року із середньою тривалістю захворювання $5,94 \pm 1,87$ року, які перебували на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні у відділі профілактики, лікування ЦД та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Критеріями включення в дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік понад 18 років, встановлений діагноз ЦД 2-го типу, наявність показань до цукрознижувальної терапії з використанням метформіну та глімепіриду. Критеріями виключення з дослідження були: підвищена чутливість до глімепіриду, метформіну або компонентів препаратів Дуглимакс і/або Метамін, підвищена чутливість до інших похідних сульфонілсечовини, наявність ЦД 1-го типу, вагітність, лактація, діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома або кома, гострий чи хронічний метаболічний ацидоз, молочнокислий ацидоз, тяжкі порушення функції нирок, печінки, гострі захворювання, що перебігають із ризиком розвитку порушення функції нирок, дегідратація, лихоманка, серцева чи дихальна недостатність, гострий або недавно перенесений інфаркт міокарда, інші стани чи хвороби, які, на думку дослідника, можуть вплинути на результати дослідження.

Індекс маси тіла (ІМТ) досліджуваних пацієнтів становив $31,02 \pm 1,06$ кг/м². Визначали показники окружності талії й стегон (ОТ і ОС). Показник ОТ/ОС у чоловіків становив $0,93 \pm 1,2$; у жінок — $0,87 \pm 1,3$. Від артеріальної гіпертензії страждали 26 пацієнтів (74,3 %). Рівень артеріального тиску (АТ) у середньому становив: систолічного (САТ) — $137,9 \pm 12,8$ мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) — $86,53 \pm 6,86$ мм рт.ст. Іншою поширеною супутньою патологією була ішемічна хвороба серця, від якої страждало 54,3 % (n = 19) осіб. Нормальні показники ліпідограми відзначалися лише в 11,4 % (n = 4) хворих, в інших випадках спостерігали порушення ліпідного обміну.

Всім 35 пацієнтам, які до моменту включення в дослідження отримували метформін у дозі 2000 мг/добу на тлі декомпенсації ЦД, було призначено Дуглимакс

(1/500) («Кусум Фарм», Україна) зранку і Метамін SR (1000 мг) («Кусум Фарм», Україна) увечері впродовж 12 тижнів. У період підбору дози цукрознижувально-го препарату здійснювалося спостереження за пацієнтами через 2, 4, 8 і 12 тижнів. Дози отримуваних пацієнтами препаратів змінювались під час візитів з метою досягнення цільових значень глікемії натще й через 2 години після їжі, а також у разі виникнення гіпоглікемічних станів. Крім того, всі пацієнти отримували статини у середньотерапевтичних дозах.

Контроль антропометричних параметрів і показників вуглеводного обміну здійснювали щомісяця, інші методи додаткового обстеження проводилися на початку і через 12 тижнів терапії. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії в капілярній крові натще і через 2 години після їди (постпрандіально) і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c). Ступінь IP оцінювали за допомогою математичної моделі НОМА-IR. Визначення індексу НОМА-IR проводили за формулою: інсулін (мкОД/мл) × глюкоза крові (ммоль/л)/22,5. Нормальним вважали показник індексу НОМА < 2,77. Липідний спектр оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Концентрацію ХС ЛПДНЩ і ЛПНЩ визначали за формулою Фридвальда: ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 (ммоль/л); ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПДНЩ. Показники ліпідограми вважали за нормальні при ЗХС < 5,2 ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) < 2 ммоль/л; ЛПВЩ > 0,9 ммоль/л. Біохімічні показники й ліпіди крові визначалися на біохімічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics виробництва Serpin S.A.S. (Франція). HbA1c визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Рівень лептину та імунореактивного інсуліну в плазмі крові визначався за допомогою реактивів для імунферментного аналізу фірми DRG (Німеччина).

Згідно з нормативами використаної в роботі методики, концентрацію ІРІ натще вважали нормальною, якщо вона не перевищувала 25,0 мкОД/мл. Для оцінки безпеки застосування препарату визначали такі лабораторні показники: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)). Обробку даних проводили методом варіаційної статистики, використовуючи персональний комп'ютер із пакетом програм для автоматизації статистичних досліджень SPSS9.0. Кількісні результати порівнювали із застосуванням критерію Стюдента і поправки Бонфероні, точного критерію Фішера. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з дотриманням усіх вимог Гельсінської декларації, а також Державного експертного центру України для клінічних випробовувань.

Результати дослідження

У всіх обстежених хворих ($n = 35$) на початку дослідження спостерігалися клінічні ознаки гіперглікемії, підтверджені лабораторними даними. При дослідженні вуглеводного обміну був виявлений незадовільний контроль глікемії: у пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, глікемія натще становила $10,32 \pm 0,62$ ммоль/л; постпрандіально — $12,47 \pm 1,68$ ммоль/л при показнику HbA1c $8,91 \pm 0,14$ %. Індекс НОМА-IR дорівнював $4,9 \pm 1,37$. Тому з огляду на сучасний алгоритм лікування ЦД 2-го типу хворим була призначена комбінована терапію Дуглимаксом і Метаміном SR.

У процесі дослідження був виявлений позитивний вплив комбінованої терапії на показники, що характеризують вуглеводний обмін. Так, було відзначено статистично значуще зниження рівня HbA1c до $7,42 \pm 0,11$ % (на 1,5 %; $p < 0,05$), глікемії натще — до $7,81 \pm 0,34$ ммоль/л (на 32,1 %; $p < 0,05$), а також постпрандіальної глікемії — до $8,68 \pm 1,17$ ммоль/л (на 43,7 %; $p < 0,05$) (табл. 1). Крім того, в обстежених хворих спостерігалася тенденція до зниження маси тіла: ІМТ знизився від $31,02 \pm 1,06$ кг/м² до $30,43 \pm 0,71$ кг/м². На тлі комбінованого лікування не відзначалося гіпоглікемічних реакцій.

Рівень ІРІ зменшився до $15,64 \pm 2,16$ мкОД/мл (початковий показник — $17,23 \pm 2,72$ мкОД/мл). Також спостерігалася тенденція до зниження показників ІР, що можна оцінювати як позитивну динаміку. При оцінці взаємозв'язків лабораторних показників, що характеризують ІР і вуглеводний обмін, нами були отримані такі дані: найбільш виражена кореляційна залежність відзначалася між показниками ІРІ натще і НОМА-IR ($r = 0,93$). Рівень ІРІ натще слабо корелював із глікемією натще ($r = 0,068$). Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем НОМА-IR і глікемією натще ($r = 0,34$).

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну, чутливості до інсуліну в процесі комбінованої терапії (M ± SE)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
Глікемія, натще, ммоль/л	$10,32 \pm 0,62$	$7,81 \pm 0,34$	< 0,05
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	$12,47 \pm 1,68$	$8,68 \pm 1,17$	< 0,05
HbA1c, %	$8,91 \pm 0,14$	$7,42 \pm 0,11$	< 0,05
С-пептид, нг/мл	$3,02 \pm 0,14$	$3,09 \pm 0,16$	> 0,05
ІРІ, мкОД/мл	$18,37 \pm 2,34$	$15,62 \pm 2,19$	> 0,05
Індекс НОМА-IP	$4,90 \pm 1,37$	$4,60 \pm 0,92$	> 0,05

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного обміну, лептину на тлі проведеного комбінованого лікування ($M \pm SE$)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	6,03 ± 0,29	5,17 ± 0,18	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,67 ± 0,26	2,83 ± 0,18	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,06	1,29 ± 0,09	> 0,05
ТГ, ммоль/л	2,34 ± 0,36	1,64 ± 0,14	< 0,05
Лептин, нг/мл	17,84 ± 2,57	14,83 ± 2,42	> 0,05

Отримані нами дані свідчать про те, що зниження глікемії натше відбувається головним чином за рахунок зменшення ІР. Отже, можна говорити про вплив глімепіриду на периферичному рівні та поліпшення чутливості периферичних тканин до дії власного інсуліну.

При дослідженні ліпидограми сироватки крові нами було виявлено підвищення рівня атерогенних фракцій ліпідів. Впродовж трьох місяців лікування в групах режим харчування хворих не змінювався, всі хворі отримували гіполіпідемічну терапію згідно з чинними протоколами лікування. Спостерігалось вірогідне зниження підвищених атерогенних фракцій ліпідів, що може оцінюватися як позитивна динаміка (табл. 2).

У завдання нашого дослідження також входило вивчення динаміки секреції лептину жировою тканиною в досліджуваній групі пацієнтів. Наприкінці дослідження спостерігалась тенденція до зменшення рівня лептину в плазмі крові з 17,84 ± 2,57 нг/мл до 14,83 ± 2,42 нг/мл ($p > 0,05$) (табл. 2).

При аналізі антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, ОТ і ОС) було виявлено, що в нашому дослідженні комбінована терапія метформіном і глімепіридом не справляла статистично значущого впливу на ці показники (табл. 3).

Через 3 місяці комбінованої терапії встановлено зниження значень САТ і ДАТ порівняно з початковими показниками на 5–10 мм рт.ст., здебільшого у пацієнтів з істотним зниженням маси тіла і поліпшенням глікемічного контролю. При порівняльній оцінці показників АТ вірогідних відмінностей не було знайдено.

Таблиця 3. Динаміка антропометричних показників на тлі комбінованої терапії ($M \pm SE$)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
Маса тіла, кг	87,8 ± 2,9	87,1 ± 2,8	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	31,07 ± 0,83	30,43 ± 0,71	> 0,05
ОТ/ОС, чоловіки	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,01	> 0,05
ОТ/ОС, жінки	0,89 ± 0,02	0,89 ± 0,02	> 0,05

Аналіз безпеки визначали за показниками печінкових проб. Дослідження креатиніну, сечовини, АСТ і АЛТ показало відсутність токсичного впливу комбінованої терапії у всіх хворих. Рівень креатиніну у групі глімепіриду і метформіну становив 73,14 ± 14,62 мкмоль (норма 44–88 мкмоль/л), сечовина — 5,76 ± 1,3 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л). Вміст АСТ в обстежених пацієнтів становив 19,93 ± 4,71 МО (норма 2–25 МО), АЛТ — 26,26 ± 5,14 МО. Отже, побічних ефектів від прийому глімепіриду і метформіну не спостерігали. Пропусків у прийомі препарату не було, що підтверджує зручність прийому пролонгованої форми.

Обговорення результатів

Поширеність ЦД у сучасному світі характеризується геометричною прогресією. Найнебезпечнішими наслідками цієї глобальної епідемії є системні ураження мікро- і макросудинного русла, що стають головною причиною інвалідизації і смертності пацієнтів із ЦД. Знизити ризик прогресування ускладнень можливо за допомогою адекватного глікемічного контролю, який потребує персоналізованого підходу з метою уникнення розвитку гіпоглікемічних станів і збільшення маси тіла. Зважаючи на це, застосування ефективних цукрознижувальних засобів із низьким ризиком гіпоглікемії і нейтральним впливом на масу тіла є найбільш перспективним на сучасному етапі.

У результаті поєднання метформіну і глімепіриду досягнутий глікемічний контроль із цільовим рівнем HbA1c ≤ 7 % у 77,1 % ($n = 27$) спостережень, з рівнем HbA1c 7,1–7,5 % — у 20 % ($n = 7$) спостережень, ще в одного хворого (2,9 %) показник HbA1c становив 7,8 %.

Упродовж періоду спостереження вдалося знизити індекс НОМА-ІР на 6,5 %. Нормалізація рівня HbA1c також супроводжувалась стабілізацією показників АТ. При вивченні динаміки ліпидограми відзначалась позитивна тенденція, ці зміни в сукупності свідчать про позитивний вплив корекції ІР на атерогенні зміни ліпідного профілю у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Наприкінці дослідження встановлено, що компенсації вуглеводного обміну досягали різним дозуванням глімепіриду: 1 мг — у 46,7 %, 2 мг — у 53,3 %.

Загалом терапія комбінацією глімепіриду й метформіну SR (препарати Дуглимакс і Метамін SR) добре переносилась. Усі пацієнти повністю завершили дослідження. Пацієнтів, які б відмовилися від терапії досліджуваними препаратами, не було. Аналіз рівня активності печінкових ферментів (АСТ і АЛТ) показав відсутність клінічно значущих змін на тлі лікування.

Таким чином, комбінована цукрознижувальна терапія глімепіридом і метформіном SR справляє комплексний і безпечний вплив на клініко-метаболичні показники у хворих на ЦД 2-го типу, спрямований на компенсацію вуглеводного й ліпідного обміну.

Висновки

Комбінована цукрознижувальна терапія метформіном SR і глімепіридом та метформіном SR упродовж 12 тижнів сприяла досягненню компенсації ЦД (зниження рівня HbA1c, глюкози плазми крові натще й постпрандіальної глікемії), покращенню ліпідного обміну (зниження рівня в плазмі крові ЗХС, ЛПНЩ і ТГ) без істотного впливу на антропометричні показники. Відзначається добра переносимість і високий ступінь безпечності препаратів Дуглимакс і Метамін SR упродовж періоду спостереження.

Рекомендований спектр клінічного застосування Дуглимаксу: уперше виявлений ЦД 2-го типу при рівні HbA1c 7,6–9,0 %, коли виникає необхідність швидкого та надійного зниження глікемії (початкова доза — одна таблетка препарату Дуглимакс 2/500 мг або 1/500 мг 1 раз на добу). Для досягнення цільових показників глікемії дозу препарату поступово підвищують кожні 3–4 тижні. При неефективності монотерапії метформіном в оптимальній добовій дозі 2000–2500 мг Дуглимакс призначають у дозі 1/500 мг по 1 або 2 таблетки на добу.

Список літератури

1. Kharroubi A.T., Darwish H.M. *Diabetes mellitus: The epidemic of the century* // *World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 25(6). — P. 850-867. doi:10.4239/wjd.v6.i6.850.
2. Wilkin T.J. *The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes* // *Int. J. Obes. (Lond.).* — 2009. — Vol. 33. — P. 716-726. doi: 10.1038/ijo.2009.97.
3. Simmons R.K., Echouffo-Tcheugui J.B., Sharp S.J. et al. *Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10*

years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial // *The Lancet.* — 2012. — Vol. 380(9855). — P. 1741-1748. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61422-6.

4. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016* // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — S1–S112. http://diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1.toc. DOI: 10.2337/diaclin.34.1.00

5. Pareek A., Chandurkar N.B., Salkar H.R. et al. *Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin* // *Am. J. Ther.* — 2013. — Vol. 20(1). — P. 41-47. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63.

6. Kim H., Kim D., Cha B. et al. *Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea* // *J. Diabetes Investig.* — 2014. — Vol. 5(6). — P. 701-708. doi: 10.1111/jdi.12201.

7. Kim B.H., Shin K.H., Kim J. et al. *Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glimepiride 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers* // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31(11). — P. 2755-2764. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.001.

8. Zhu H., Zhu S., Zhang X. et al. *Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials* // *Diabetology and Metabolic Syndrome.* — 2013. — Vol. 5. — P. 70. doi: 10.1186/1758-5996-5-70.

Отримано 31.08.16 ■

Паньків В.І.

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

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ГЛИМЕПИРИДОМ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЖИРОВОЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. *Цель исследования* — изучение эффективности и безопасности терапии метформинем пролонгированного действия в сочетании с глимепиридом у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. *Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 35 больных СД 2-го типа. До включения в исследование пациенты получали метформин без достижения целевых уровней гликемии, а с момента наблюдения была дополнительно назначена комбинированная сахароснижающая терапия глимепиридом и метформинем пролонгированного действия (препарат Дуглимакс, «Кусум Фарм», Украина) в сочетании с метформинем (препарат Метамин SR, «Кусум Фарм», Украина). Лечение длилось на протяжении 12 недель. До и после лечения оценивали показатели углеводного, липидного обмена, степень инсулинорезистентности и массу тела. *Результаты.* В проведенном исследовании установлено положительное влияние комбинированной терапии метформинем и глимепиридом на углеводный и липидный обмен и в целом на показатели факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемию, инсулинорезистентность, гиперинсулине-

мию). Уровень гликированного гемоглобина в сравнении с исходными значениями снизился на 1,5 % ($p < 0,05$), гликемии натощак — на 32,1 % ($p < 0,05$), постпрандиальной гликемии — на 43,7 % ($p < 0,05$). Кроме того, на фоне терапии наблюдалось улучшение липидного обмена: снижение общего холестерина на 16,6 % ($p < 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности — на 29,7 % ($p < 0,05$), триглицеридов — на 42,7 % ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение уровня лептина в плазме крови с $17,84 \pm 2,3$ нг/мл до $14,83 \pm 2,42$ нг/мл ($p > 0,05$). Изменения антропометрических показателей (индекса массы тела, окружности талии и бедер) были статистически недостоверными ($p > 0,05$). На фоне комбинированного лечения не отмечалось гипогликемических реакций и побочных явлений. **Выводы.** Комбинированная сахароснижающая терапия метформинем пролонгированного действия и глимепиридом на протяжении 12 недель привела к статистически значимому улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

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

Pankiv V.I.

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

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH EXTENDED-RELEASE METFORMINE AND GLIMEPIRIDE ON CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. The aim of investigation — to study the efficiency and safety of the therapy with extended-release metformine combined with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** There were 35 patients with type 2 DM under a supervision. Before inclusion in the study, patients received metformine without the achievement of target glycemic levels, and from the moment of supervision a combined hypoglycemic therapy with glimepiride and extended-release metformine (Duglimax, manufactured by Kusum Pharm, Ukraine) was additionally administered in combination with metformine (Metamine SR, manufactured by Kusum Pharm, Ukraine). The treatment duration was 12 weeks. The indices of carbohydrate, lipid metabolism, the degree of insulin resistance and body weight were evaluated before and after the treatment. **Results.** As a result of the research, the positive effect of the combined therapy with glimepiride and metformine on the carbohydrate and lipid metabolism and, in total, on the risk factors of cardiovascular complications (dyslipidemia,

insulin resistance, hyperinsulinemia) has been established. The level of glycosylated hemoglobin compared with baseline values has reduced by 1.5 % ($p < 0.05$), fasting glucose — by 32.1 % ($p < 0.05$), postprandial glycemia — by 43.7 % ($p < 0.05$). In addition, the therapy was associated with improved lipid metabolism: reduction of total cholesterol by 16.6 % ($p < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol — by 29.7 % ($p < 0.05$), triglycerides — by 42.7 % ($p < 0.001$). There was a decrease in leptin level in the blood plasma from 17.84 ± 2.30 ng/ml to 14.83 ± 2.42 ng/ml ($p > 0.05$). Changes of anthropometric parameters (body mass index, waist and hip circumference) were not statistically significant ($p > 0.05$). Against the background of combined treatment, there were not registered hypoglycemic reactions and side effects. **Conclusions.** Combination hypoglycemic therapy with extended-release metformin and glimepiride during 12 weeks resulted in a statistically significant improvement of carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformine, glimepiride.