

УДК 616.379-008.64-085:615.252

М.Е. ЗЕЛЬЦЕР<sup>1</sup>, А.В. ЧИЧИБАБИНА<sup>2</sup>, Е.Ю. БЕЛИКОВА<sup>3</sup>, О.Б. ЦОЙ<sup>4</sup>, Д.Н. ТАМШИЕВА<sup>5</sup>,  
З.М. ТУТКУШБАЕВА<sup>6</sup>, Л.Б. ТЫЩЕНКО<sup>7</sup>, Г.Ж. ЖУМАГУЛОВА<sup>8</sup>, Ж.М. ДЖОЛМУХАНОВА<sup>9</sup>,  
М.Ш. НУРЛАНОВА<sup>10</sup>, Г.Т. АБДИЛЛА<sup>11</sup>, Г.К. ТАЖАЯКОВА<sup>12</sup>, Г.Б. ТУКСАЙТОВА<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии АГИУВ, г. Алматы; <sup>2</sup>Областная клиническая больница, г. Атырау;

<sup>3</sup>Городская больница №1, г. Астана; <sup>4</sup>МЦ «ТОО Орынбай», г. Шымкент;

<sup>5</sup>ТОО «Санofi-авентис Казахстан», медицинский департамент, г. Алматы;

<sup>6</sup>Областная клиническая больница, г. Караганда; <sup>7</sup>МЦ «Доверие», г. Актобе;

<sup>8</sup>Медицинская клиника «Беласу-Ш», г. Шымкент; <sup>9</sup>Городская поликлиника №1, г. Шымкент;

<sup>10</sup>Мангистауская областная клиническая больница, г. Актау; <sup>11</sup>ГККП АГП №2; г. Актау;

<sup>12</sup>Городская поликлиника №7, г. Атырау; <sup>13</sup>Больница МЦ УДП РК, г. Астана

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ГЛИМЕПИРИДА И МЕТФОРМИНА «АМАРИЛ® М» ДЛЯ АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (результаты обсервационного многоцентрового исследования PRIORI в Казахстане)



Зельцер М.Е.

Статья посвящена проблеме контроля гликемического статуса у амбулаторных пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, получавших лечение фиксированной комбинацией глимепирида и метформина (Амарил® М). Результаты неинтервенционного многоцентрового исследования PRIORI (Practice of Oral glucose-lowering drugs' prescription in Kazakhstan) – Исследование практики назначения пероральных сахароснижающих препаратов в Республике Казахстан, проведенного в период июнь 2011 г. – май 2012 г. в частных клиниках в 6 регионах, подтвердили значительное улучшение гликемического статуса у пациентов, получающих фиксированную комбинацию глимепирида и метформина (Амарил® М) и хорошую переносимость лечения. Отмечено, что указанная терапия наиболее эффективна у пациентов старше 50 лет и у лиц с продолжительностью заболевания более 5 лет и позволяет достичь целевого уровня HbA1c < 7%. Признаны целесообразными меры, направленные на повышение осведомленности врачей и обеспечение соблюдения международных рекомендаций по ведению пациентов с СД 2 типа в Республике Казахстан.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, эффективность, безопасность, Амарил® М, амбулаторное лечение.

За последние десятилетия проблема профилактики, ранней диагностики, контроля за течением сахарного диабета (СД) у детей и взрослых стала острой медико-социальной проблемой, которая в большинстве стран мира обозначена в числе приоритетных направлений развития здравоохранения. СД является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и имеет тенденцию к неуклонному росту. По данным на 2012 год во всем мире СД страдают около 371 млн. человек [1]. Ежегодно число больных СД увеличивается на 6-7%, и к настоящему времени этим заболеванием страдают 5-6% всего населения [2]. СД 2 типа представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гипергликемией, обычно обусловленной сочетанием инсулинорезистентности и повышением гликонеогенеза в печени с абсолютной или относительной недостаточностью инсулинсекреторной функции поджелудочной железы. Вследствие многофакторности развития и гетерогенности СД 2 типа терапевтические воздействия при данном заболевании также направлены на различные механизмы коррекции параметров углеводного обмена и представляют собой поэтапную многоуровневую программу, включающую модификацию образа жизни и применение различных классов гипогликемических препаратов.

Для контроля гликемии существует ряд препаратов, включая лекарственные средства, снижающие, в основном, образование глюкозы в печени (метформин), увеличивающие секрецию инсулина (препараты сульфонилмочевины и глитиниды), повышающие, в основном, чувствительность жировой и мышечной ткани к инсулину (тиазолидиндионы, метформин). Однако у многих пациентов не удается поддерживать достигнутый адекватный метаболический контроль с течением времени, и требуется добавление других препаратов и/или инсулина. Таким образом, проблема безопасных, хорошо переносимых гипогликемических препаратов, которые позволят улучшить тактику ведения пациентов с СД 2 типа, по-прежнему является актуальной.

Несмотря на демонстрацию возможности достижения удовлетворительного гликемического контроля в ходе долгосрочных интервенционных исследований [3, 4, 5, 6], показано, что достижение и поддержание уровня HbA1c < 7% затруднительно для значительного числа пациентов с СД 2 типа [7]. Стандартная схема современного лечения начинается с монотерапии метформинном, а после неудовлетворительных результатов переходит к комбинированному лечению пероральными сахароснижающими препаратами или инсулину [8].

Амарил М® – это комбинированный препарат глимепирида и метформина с установленной дозой, одобренный как

дополнение к диете и физической нагрузке в качестве терапии СД 2 типа в случае, если монотерапия глимепиридом или метформином не дала результатов, т.е. при недостижении удовлетворительного гликемического контроля или в качестве замещения комбинированного лечения глимепиридом и метформином в свободном сочетании. У больных СД 2 типа глимепирид (Амарил®) оказывает существенный благоприятный эффект на гликемический контроль, оцененный по показателям «глюкозной триады» (HbA1c%, глюкоза плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальная глюкоза крови (ППГ)) как в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [9, 10], так и в реальной жизни.

Амарил М® разработан на основе исследований по биоэквивалентности и сравнении свободных доз каждого из препаратов с установленной комбинированной дозой. При этом в настоящее время информации об опыте назначения Амарила М® недостаточно.

Американская Диабетическая Ассоциация/ Европейская Ассоциация по Изучению Диабета (ADA/EASD) рекомендуют применять «динамичный» подход к лечению СД 2 типа с измерением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c%) каждые три месяца и быстрым переходом к другому этапу лечения, если уровень HbA1c% остается  $\geq 7\%$  [8]. ADA/EASD дают подробные рекомендации по титрованию метформина и советуют комбинировать его с препаратами сульфонилмочевины (включая глимепирид) в качестве второго шага первого уровня. Однако они не дают никаких практических рекомендаций ни по осуществлению перехода от метформина к комбинации метформина и сульфонилмочевины, ни по титрованию.

В 2010 году в Казахстане проводилось многоцентровое международное клиническое исследование IV фазы – исследование начального этапа лечения и титрования Амарила М®, целью которого явилось дополнение имеющихся ограниченных клинических данных по Амарилу М® путем практического изучения условий начала лечения и титрования Амарила М®, а также его эффективности и безопасности в странах Ближнего Востока и Средней Азии. Следует отметить, что данное клиническое исследование проводилось в государственных медицинских учреждениях, в то время как частные эндокринологические центры и клиники не были вовлечены в исследование.

Цель настоящего исследования – анализ гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих фиксированную комбинацию глимеперида и метформина в условиях частной амбулаторной практики в Республике Казахстан.

#### Материал и методы

В исследование включены 96 пациентов, страдающих СД 2 типа (11 центров в 6 городах Республики Казахстан).

Критериями включения являлись:

- пациенты с СД 2 типа в возрасте старше 18 лет, мужского или женского пола, получавшие лечение постоянной дозой (любого) препарата – сульфонилмочевины, метформина или постоянной дозой (любой) свободного сочетания глимеперида и метформина;

- индекс массы тела (ИМТ) – от 20 до 40 кг/м<sup>2</sup>;
- $8,5\% \geq \text{HbA1c} \geq 7,0\%$ ;
- уровень ГПН  $\geq 7$  ммоль/л;

- решение врача об изменении терапии и назначении пациенту Амарила М®;
- письменное информированное согласие перед включением в исследование;

- желание и возможность пациента пройти обследование на определение уровня HbA1c%.

Критерии исключения:

- СД 1 типа;
- гиперчувствительность или аллергия на препараты сульфонилмочевины, метформин;
- беременность, кормление грудью;
- участие пациента в другом клиническом исследовании;

- любые противопоказания к применению Амарила М®, указанные в Инструкции по медицинскому применению препарата.

На протяжении всего периода исследования пациент наблюдался как минимум 2 раза: два – обязательных посещения и одно – необязательное. Визит 1 – в начале исследования, визит 2 – через 2-4 недели, через 3 месяца после достижения пациентом целевых уровней гликемии – визит 3. Проведение визита 1 и визита 3 являлось обязательным.

Использовались следующие критерии оценки.

1. Первичные конечные точки:

- количество пациентов с HbA1c  $\leq 7\%$  через три месяца от момента достижения стабильной дозы препарата;
- динамика уровня HbA1c% через три месяца терапии по сравнению с исходной величиной.

2. Вторичные конечные точки:

- дозы Амарила М®;
- уровень ГПН и его изменение от исходного;
- динамика веса и ИМТ от исходного;
- количество подтвержденных гипогликемических эпизодов;
- нежелательные побочные явления.

Все пациенты получали внутрь Амарил М® в виде фиксированной комбинации (2 мг глимеперида + 500 мг метформина).

Особенности лечения:

- Амарил М® принимался с завтраком (или первым приемом пищи в день) и с ужином;
- выбор начальной дозы Амарила М® был основан на пересчете доз сульфонилмочевины и метформина, принимаемых пациентом;

- титрование дозы должно было быть закончено в течение 4 недель;

- доза Амарила М® определялась врачами, однако максимальная доза не должна была превышать 8 мг глимеперида + 2000 мг метформина;

- Таблица 1 служила в качестве руководства, однако титрование проводилось врачами и было основано на уровне ГПН и толерантности к препарату.

В таблице 2 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование. Доля мужчин составила 43,75% (n=42), доля женщин – 56,25% (n=54). Средний возраст пациентов – 54,13±8,8 года. Средний вес включенных пациентов – 31,14±4,71 кг. В возрасте 30-39 лет было 4 (4,2%) пациента, 40-49 лет – 23 (24%), 50-59 лет – 45

Таблица 1 – Рекомендации по подбору дозы Амарил М®

Предыдущее лечение	Амарил М®
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	
3 мг глимепирида или 7,5 мг глибенкламида, или 120 мг гликлазида	Начало: 2/500 один раз в день. Затем, если через две недели уровень глюкозы в плазме натощак >5,6 ммоль/л – титрование.
4 мг глимепирида или 10 мг глибенкламида или 160 мг гликлазида	Начало: 2/500 два раза в день. Затем, если через две недели уровень глюкозы в плазме натощак >5,6 ммоль/л – титрование.
Монотерапия метформин	Начало: 2/500 один раз в день. Затем, если через две недели уровень глюкозы в плазме натощак >5,6 ммоль/л – титрование.
Свободное сочетание глимепирида и метформина	Начальная доза не должна превышать уже принимающуюся дозу глимепирида и метформина. Затем, если через две недели уровень глюкозы в плазме натощак > 5,6 ммоль/л – титрование.

Таблица 2 – Исходные клиничко-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование (n=96)

Показатели	Значение
Возраст, годы	54,13±8,8
Мужчины, n (%)	42 (45,83)
Женщины, n (%)	54 (54,17)
Продолжительность СД (годы), mean±SD	5,12±4,08
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), mean±SD	31,14±4,71
HbA1c (%), mean±SD	8,63±1,59
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л), mean±SD	11,04±2,32
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л), mean±SD	12,88±2,96

Таблица 3 – Предшествующая терапия до начала включения в исследование (n=96)

Предшествующая терапия	n (%)	Доза (мг) (среднее±SD)
Свободная комбинация метформина и сульфонилмочевины	66 (68,8)	141,7±563,1 / – глимепирид: 2,62±1,37 – гликлазид: 45,33±17,67 – глибенкламид: 6,83±3,61
Глимепирид+метформин	38 (39,6)	2,62±1,37 / 141,7±563,1
Гликлазид+метформин	15 (15,6)	45,33±17,67 / 141,7±563,1
Глибенкламид+метформин	13 (13,5)	6,83±3,61 / 141,7±563,1
Метформин	19 (19,8)	1205,2±562,0
Сульфонилмочевина	3 (3,1)	21,33±33,49
Фиксированная комбинация (глибенкламид+метформин)	8 (8,3)	4,68±4,32 / 625,0±353,5

(46,9%), ≥60 лет – 24 (25%). Большинство пациентов было в возрасте старше 50 лет.

Из 96 пациентов, включенных в исследование, 5 (5,2%) прекратили лечение вследствие возникших логистических проблем с доставкой препарата.

При статистической обработке данных исследования для описания количественных параметров использовали максимальное, минимальное, среднее значения, стандартное отклонение и медиану. При оценке показателей в одних

и тех же группах в динамике использовался критерий Вилкоксона. Анализ различия относительных показателей осуществлялся при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Среди включенных пациентов 10 (10,4%) проживали в сельской местности и 86 (89,6%) – в городах. Большинство пациентов, участвовавших в исследовании (n=74; 77,08%), имели высшее образование, другие (n=22; 22,92%) – среднее образование. Как имеющие “высокий” социально-экономический статус были классифицированы 32 (33,33%) пациента, «средний» – 64 (66,67%).

Преимущественно пациенты страдали СД 2 типа в течение 1-5 лет. Так, длительность СД 2 типа была менее 1 года у 9,4% пациентов, 1-5 лет – 42,7%, 5-9 лет – 35,4%, 10-14 лет – 10,4%, 15 и более лет – 2,1% пациентов.

В таблице 3 представлены особенности исходного лечения пациентов до включения в исследование. Метформин получали 19 (19,8%) пациентов, сульфонилмочевину – 3 (3,1%), свободную комбинацию метформина и сульфонилмочевины – 66 (68,8%), фиксированную комбинацию сульфонилмочевины и метформина – 8 (8,3%) больных. Средние дозы вышеуказанных комбинаций препаратов были следующие: метформин – 1205,3±562,0 мг, сульфонилмочевина – 21,33±33,49 мг, свободная комбинация метформина (141,7±563,1 мг) и сульфонилмочевины (глимепирид – 2,62±1,37 мг, гликлазид – 45,33±17,67 мг, глибенкламид – 6,83±3,61 мг); фиксированная комбинация сульфонилмочевины (глибенкламид – 4,68±4,32 мг) и метформина – 625,0±353,5 мг.

Первоначально глимепирид+метформин назначался в дозировке = 2/500 мг 66 (68,75%) пациентам, 4/1000 мг – 20 (20,83%) и 8/2000 мг – 10 (10,42%) пациентам. Продолжительность титрования дозы длилась до 30 дней (в зависимости от начальной дозы и схемы титрования, применяемых врачом). В ходе титрования дозы были скорректированы на основе снижения глюкозы. На последнем визите (визит

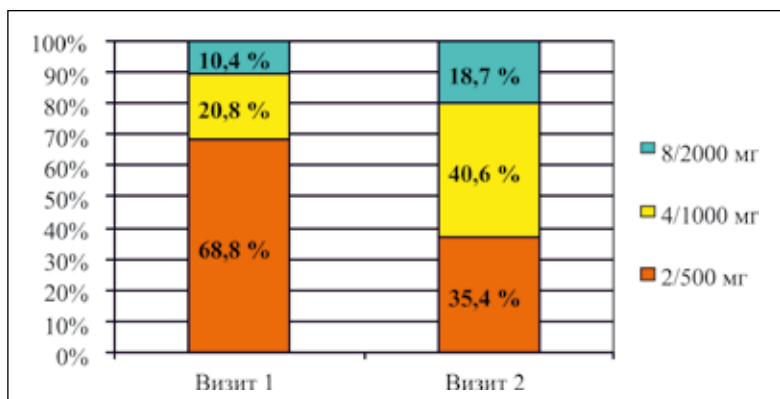


График 1 – Динамика доз глимепирида и метформина на Визите 1 и Визите 3

Таблица 4 – Оценка эффективности фиксированной комбинации глимепирид+метформин по динамике уровня HbA1c%, ГПН и ППГ

Показатели	Визит 1		Визит 3		Изменение с визита 1 по визит 3 M±SD	Критерий Стьюдента †	p
	n	M±SD	n	M±SD			
HbA1c,%	96	8,63±1,59	89	7,14±0,93	-1,49±0,82	7,90	<0,001
ГПН, ммоль/л	96	11,04±2,32	91	7,12±0,96	-3,92±2,03	15,08	<0,001
ППГ, ммоль/л	96	12,88±2,96	86	8,65±1,92	-4,23±2,63	15,17	<0,001

Таблица 5 – Процент пациентов, достигших HbA1c%<7% в зависимости от дозы глимепирида+метформина

Доза	HbA1c%			
	< 7%		≥ 7%	
	n	%	n	%
2/500 мг, n=41	21	51,22	20	48,78
4/1000 мг, n=35	21	60,00	13	37,14
8/2000 мг, n=15	1	6,67	13	86,67

Таблица 6 – Влияние продолжительности СД 2 типа на достижение целевых значений HbA1c%

Уровень HbA1c%	Продолжительность СД, годы (%)		Статистическая оценка
	менее 5 лет	более 5 лет	
≤7%	23 (50,0)	32 (71,1)	χ2 = 4,420 p=0,038
>7%	23 (50,0)	13 (28,9)	
Общее	46 (100,0)	45 (100,0)	

Таблица 7 – Влияние возраста пациента на достижение целевых значений HbA1c%

Уровень HbA1c%	Возраст, годы (%)		Статистическая оценка
	менее 50 лет	более 50 лет	
≤7%	10 (37,0)	45 (70,3)	χ2 = 8,794 p=0,003
>7%	17 (63,0)	19 (29,7)	
Общее	27 (100,0)	64 (100,0)	

Таблица 8 – Влияние пола пациента на достижение целевых значений HbA1c%

Уровень HbA1c%	Пол, n (%)		Статистическая оценка
	мужчины	женщины	
≤7%	27 (69,2)	28 (53,9)	χ2 = 2,206 p=0,137
>7%	12 (30,8)	24 (46,1)	

3) дозы глимепирида+метформина были следующими: 2/500 мг – 34 (35,42%) пациента, 4/1000 мг – 39 (40,63%) пациентов, 8/2000 мг – 18 (18,75%) больных (график 1). Дозировка препарата была увеличена у 8 (8,33%) больных, уменьшена – у 30 (31,25%) больных и осталась неизменной у 58 (60,42%) пациентов.

**Оценка безопасности:** в общей сложности в ходе лечения у 9 (9,37%) пациентов наблюдались 22 (6 ночных и 16 дневных) эпизода симптоматической гипогликемии. Эпизодов тяжелой гипогликемии не отмечалось. Кроме этого были отмечены еще 5 нежелательных явлений, в том числе: 1 случай – утреннее

головокружение, 1 – рвота, 1 – появление чувства тяжести в правом подреберье, 1 – эпизод водянистого стула и 1 – эпизод изжоги. Вышеприведенные побочные эффекты были несерьезными и не потребовали прекращения лечения.

**Оценка эффективности:** лечение фиксированной комбинацией глимепирид+метформин сопровождалось значительным улучшением гликемического статуса. Так, средние значения HbA1c% снизились с 8,63% в начале исследования до 7,14% к концу исследования, то есть – на 17,4%. Статистический анализ показал, что эти различия были статистически значимы (W=4007, p=0,001). Аналогичные изменения наблюдались в отношении ГПН и ППГ. Так, по сравнению с исходным уровнем к концу исследования средний уровень ГПН снизился на 35,5% (W=4186, p=0,0007), а средний уровень ППГ – на 30,3% (W=1185, p=0,0007). Более половины пациентов (n=55, 60,5%) достигли целевого уровня HbA1c<7% (согласно рекомендациям ADA) (табл. 4).

Обращает на себя внимание, что пациенты, принимавшие глимепирид+метформин в дозе 4/1000 мг, в большем проценте случаев (60,00%) достигли целевых значений HbA1c% по сравнению с пациентами, принимавшими 2/500 мг и 8/2000 мг – 51,22% и 6,67%, соответственно (табл. 5).

Несмотря на улучшение гликемического контроля у всех пациентов, получавших глимепирид + метформин, целевое значение HbA1c (<7%) было достигнуто лишь у 55 (60,4%) пациентов, поэтому также оценивалось влияние на эффективность лечения



возраста, пола пациентов и продолжительности у них СД 2 типа. Результаты этого анализа показали, что у пациентов старше 50 лет, с большей продолжительностью СД 2 типа, целевой уровень  $HbA1c \leq 7\%$  достигался достоверно чаще ( $p=0,003$  и  $p=0,038$ , соответственно) независимо от пола пациента (табл. 6, 7 и 8).

Среди 96 пациентов, получавших метформин+глимепирид, было отмечено изменение массы тела и ИМТ. Так, ИМТ уменьшился у 84 (87,5%) пациентов, остался неизменным у 7 (7,3%) и увеличился только у 5 (5,2%) пациентов.

#### Обсуждение

Поскольку PRIORI являлось обсервационным исследованием, оно не может обеспечить достаточный уровень доказательств, как в случае рандомизированных контролируемых испытаний. Результаты данного исследования получены на больных СД 2 типа, проживающих в Казахстане, что не позволяет экстраполировать данные на другие географические регионы.

Кроме того, следует отметить, что измерения  $HbA1c\%$ , ГПН и ППГ проводились в различных лабораториях, что не исключает межлабораторной вариабельности измерений. В данном исследовании не осуществляли оценку сопутствующей терапии, которая могла бы повлиять на гликемический контроль.

Для оценки клинической практики врачей-эндокринологов в частных клиниках при лечении пациентов с СД 2 типа использовали частоту применения Национального «Консенсуса по диагностике и лечению сахарного диабета». Оценивали расхождения между реальной практикой и применением рекомендованных стандартов. Было отмечено недостаточное использование стандартов, особенно с точки зрения частоты измерения  $HbA1c\%$ , коррекции измеренных показателей липидного обмена, оценке микроальбуминурии и осмотре глазного дна. Это означает, что многофакторный подход к лечению СД 2 типа далеко не всегда реализуется на практике, что может повлиять на правильную оценку гликемического статуса и, следовательно, коррекцию медикаментозной терапии. Уже с момента завершения исследования UKPDS определено, что максимальное влияние на риск развития первого сердечно-сосудистого события оказывает дислипидемия [11]. Позднее было неоднократно подтверждено практически прямо пропорциональное возрастание риска кардиальной смерти от уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [12].

$HbA1c\%$  является важнейшим лабораторным индикатором течения СД. Так, уменьшение его уровня на 0,9% приводит к снижению общей смертности на 21%, сердечно-сосудистой смертности – на 14%, нарушений микроциркуляторного русла – на 37% [2]. В настоящем исследовании среднее изменение уровня  $HbA1c\%$ , ГПН и ППГ от исходного уровня к концу исследования (визит 3) было статистически значимым, и более чем у половины больных (55/91, 60,4%) был достигнут целевой уровень  $HbA1c < 7\%$  (в соответствии с рекомендациями ADA).

Глимепирид + метформин хорошо переносился, поскольку отсутствовали эпизоды тяжелой гипогликемии и серьезные побочные эффекты. Кроме того, большинство больных СД 2 типа ( $n=84$ ), получавших глимепирид + мет-

формин, продемонстрировали достоверное снижение ИМТ.

В общей сложности 55 (60,4%) пациентов из 91 достигли целевого уровня  $HbA1c \leq 7\%$  к концу исследования. Можно предположить, что часть пациентов не достигла целевого уровня  $HbA1c\%$  вследствие отсутствия титрования дозы гипогликемических препаратов, как это рекомендовано Европейской и Американской диабетологическими Ассоциациями [13] у большинства больных (около 60%). В данном исследовании была представлена схема титрования дозы, однако практическое титрование проводилось врачами и было основано на уровне ГПН.

В группе пациентов, получавших лечение глимепирид+метформин, отмечалось значительное улучшение гликемического статуса. Средние значения  $HbA1c\%$  снизились с 8,63% в начале исследования до 7,14% к концу исследования с уменьшением на 1,49% ( $p < 0,001$ ). Аналогичные изменения наблюдались в отношении ГПН и уровня ППГ. Так, средний уровень ГПН снизился с 11,04 ммоль/л до 7,12 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), в то время как средний уровень ППГ – с 12,88 ммоль/л до 8,65 ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Фиксированная комбинация глимепирид + метформин характеризуется удобством использования в виде приема одной таблетки. Известно, что чем реже частота приема препарата, тем лучше гликемический контроль [14, 15, 16]. Таким образом, можно предположить, что пациенты в настоящем исследовании, ранее принимавшие сульфонилмочевину+метформин в свободной комбинации, при переходе на такую же дозу глимепирида+метформина улучшают контроль гликемии. моль/л и снизился в динамике до 7,65 ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Наиболее существенным клиническим побочным эффектом глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, является гипогликемия. Несомненным преимуществом глимепирида является уменьшение частоты гипогликемий во время физических упражнений. Так, показано статистически значимое снижение уровней С-пептида и инсулина в крови во время острой физической нагрузки у больных СД 2 типа, леченных глимепиридом, по сравнению с леченными глибуридом. В исследовании PRIORI не было отмечено серьезных нежелательных явлений, 9 (9,4%) пациентов сообщили о 22 эпизодах симптоматической гипогликемии (16 дневных и 6 ночных). Тяжелой гипогликемии в ходе исследования не наблюдалось. В общей сложности было зарегистрировано 5 несерьезных нежелательных явлений.

Контроль веса часто является проблемой при терапии больных СД 2 типа. Глимепирид обеспечивает эффективный контроль уровней глюкозы крови без прироста веса [17, 18]. Несколько клинических исследований также подтвердили, что как вес, так и ИМТ не увеличиваются после введения глимепирида [19].

В исследовании PRIORI средние значения ИМТ оставались неизменными в течение всего периода исследования, но периодически снижение ИМТ наблюдалось у 84 больных. Кроме того, следует отметить, что средняя масса тела уменьшилась к концу исследования на 2,47 кг по сравнению с исходным значением (87,68 кг;  $n=96$  и 85,21 кг;  $n=91$ , соответственно), однако эти изменения были статистически недостоверны. Несколько клинических ис-

следований также подтвердили, что, как вес, так и ИМТ, не увеличиваются после введения глимепирида [20].

К актуальной проблеме относится обеспечение больных СД знаниями и навыками, необходимыми для его самостоятельного «ведения», выхода из кризов и изменения образа жизни, что является основой для успешного лечения заболевания. Согласно результатам исследований, интенсификация терапии снижает частоту микроангиопатических осложнений, но в то же время требует более эффективного самоконтроля за течением СД, что обеспечивается частым и высокоинтенсивным обучением и продолжающейся поддержкой [21].

Далее, в ходе настоящего исследования выявлена статистически значимая взаимосвязь возраста старше 50 лет и стажа диабета >5 лет с достижением целевых значений  $HbA1c \leq 7\%$ . Можно думать, что такая зависимость является следствием активного участия в школе диабета пожилых пациентов в течение более длительного периода времени.

Большинство пациентов, участвующих в исследовании (77,1%), имели высшее образование. Данные предыдущих публикаций свидетельствуют, что высшее образование связано с улучшением гликемического контроля [22, 23], поскольку образованные слои в большей степени общества могут иметь более широкий доступ к медицинской помощи, возможность получить и лучше понять информацию, касающуюся лечения СД.

#### Выводы

1. Результаты настоящего исследования демонстрируют улучшение гликемического статуса у пациентов с СД 2 типа, получающих фиксированную комбинацию глимепирид + метформин, и хорошую переносимость лечения.

2. Эффективность фиксированной комбинации глимепирид + метформин особенно выражена у пациентов старше 50 лет и у лиц с продолжительностью СД 2 типа более 5 лет.

3. Лечение глимепирид+метформин ассоциировано со снижением индекса массы тела у большинства пациентов.

4. Расхождения реальной медицинской практики в Казахстане и международных рекомендаций по ведению больных с СД 2 типа показывают, что должны быть приняты меры к повышению осведомленности врачей и обеспечению соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с СД 2 типа в Республике Казахстан.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 [http://www.idf.org/sites/default/files/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf)

2 Зилов А.В. Сахарный диабет 2 типа // Русский Медицинский Журнал. – 2011. – Том 19, №12. – С. 43-48

3 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N Engl J Med.* – 1993. – V. 29. – pp. 977-986

4 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N Engl J Med.* – 2005. – V. 353. – pp. 2643-2653

5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – V.352. – P. 854-865

6 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – V. 352. – pp. 837-853, 1998.

7 Juliana C. N. Chan, on behalf of the IDMPs investigators\*: Multi-faceted Determinants For Achieving Glycemic Control: The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS) // *Diabetes Care.* – 2009. – V. 32. – P. 227–233

8 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care.* – 2009. – V. 32. – pp.193–203

9 Goldberg R.B. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol №201 Study Group [Text] / R.B. Goldberg, S.M. Holvey, J. Schneider // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19. – pp. 849-856

10 Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group [Text] / J. Rosenstock, E. Samols, D.B. Muchmore et al. // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19. – P. 1194-1199

11 Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316(7134). – pp. 823–8

12 Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 9. – pp. 829–841

13 Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63. doi: 10.2337/dc12-s011. American Diabetes Association. PMID: PMC3632172 PMID: 22187469 [PubMed – indexed for MEDLINE]

14 Guillausseau P.J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice *Diabetes Metab.*(2003) 29:79-81. SUMCOV-REG-P-2006-1376-EN-E01 72/82

15 Penforinis A. Drug compliance in type 2 diabetes: role of drug treatment regimens and consequences on their benefits *Diabetes Metab.* (2003) 29 (2 Pt 3) : S31-37

16 Dailey G, Kim M.S., Lian J.F. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus // *Clin Ther.* – 2001. – V. 23. – pp. 1311-1320

17 Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes [Text] / S.N. Davis // *J. Diabetes Complications.* – 2004. – Vol. 18. – pp. 367-376

18 Применение амарила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом: метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Украины, Академия медицинских наук Украины, Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы / Н.А. Кравчун, Т.П. Левченко, В.В. Полтораки, О.В. Козаков. – Х., 2004. – 20 с.

19 Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis [Text] / K. Koshihara, M. Nomuro, Y. Nakaya et al. // Journ. Med. Invest. – 2006. – Vol. 53. – pp. 87-94

20 Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study [Text] / R. Weitgasser, M. Lechleitner, A. Luger et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 61. – P. 13-19

21 Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / пер. с английского Черновой Т.О. под ред. д.м.н., профессора В.А. Петерковой. 2009

22 P. Chatterji, H. Joo, and K. Lahiri, Racial/ethnic- and education-related disparities in the control of risk factors for cardiovascular disease among individuals with diabetes // Diabetes Care. – 2012. – vol. 35. – pp. 305–312

23 Janghorbani M., Amini M. Patterns and predictors of long-term glycemic control in patients with type 2 diabetes. ISRN Endocrinol. 2012;2012:526824. doi: 10.5402/2012/526824. Epub 2012 Oct 16

#### ТҰЖЫРЫМ

**М.Е. ЗЕЛЬЦЕР<sup>1</sup>, А.В. ЧИЧИБАБИНА<sup>2</sup>, Е.Ю. БЕЛИКОВА<sup>3</sup>, О.Б. ЦОЙ<sup>4</sup>, Д.Н. ТАМПИЕВА<sup>5</sup>, З.М. ТУТКУШБАЕВА<sup>6</sup>, Л.Б. ТЫЩЕНКО<sup>7</sup>, Г.Ж. ЖУМАГУЛОВА<sup>8</sup>, Ж.М. ДЖОЛМУХАНОВА<sup>9</sup>, М.Ш. НУРЛАНОВА<sup>10</sup>, Г.Т. АБДИЛЛА<sup>11</sup>, Г.К. ТАЖАЯКОВА<sup>12</sup>, Г.Б. ТУКСАИТОВА<sup>13</sup>**

<sup>1</sup>АДБЖИ Эндокринология кафедрасы, Алматы қ.,

<sup>2</sup>Облыстық клиникалық аурухана, Атырау қ.,

<sup>3</sup>№1 қалалық аурухана, Астана қ.,

<sup>4</sup>«ТОО Орынбай» МО, Шымкент қ.,

<sup>5</sup>«Санофи-авентис Казахстан» ЖШС, медициналық департамент, Алматы қ.,

<sup>6</sup>Облыстық клиникалық аурухана, Қарағанды қ.,

<sup>7</sup>«Доверие» МО, Ақтөбе қ.,

<sup>8</sup>«Беласу-Ш» медициналық клиникасы, Шымкент қ.,

<sup>9</sup>№1 қалалық емхана, Шымкент қ.,

<sup>10</sup>Маңғыстау облыстық клиникалық аурухана, Ақтау қ.,

<sup>11</sup>МКҚК АМП №2, Ақтау қ.,

<sup>12</sup>№7 қалалық емхана, Атырау қ.,

<sup>13</sup>ҚР ПИБ МО ауруханасы, Астана қ.

**2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН ЕМДЕЛУШІЛЕР- ДІ АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ҮШІН ГЛИМЕПИРИД ЖӘНЕ «АМАРИЛ® М» МЕТФОРМИНІҢ ТІРКЕЛГЕН КОМБИНАЦИЯСЫН ПАЙДАЛАНУ ТӘЖІРИБЕСІ (қазақстандағы обсервациялық көпорталықтық ргіогі зерттеуінің нәтижелері)**

**Өзектілігі:** 2 типті қант диабетімен (ҚД) ауыратындарды емдеуді метформинмен монотерапиядан бастау қалыптасқан, осыдан кейін пероральды қантты төмендететін дәрмектермен аралас емдеуге немесе инсулинге ауысуға болады.

**Зерттеудің мақсаты.** Қазақстан Республикасында (ҚР) жеке амбулаториялық практика жағдайында глимепирид пен метформиннің тіркелген комбинациясын (ТК) алатын, 2 ҚД бар емделушілердің гликемиялық бақылауын талдау болып табылды.

**Материал және әдістері.** Бейинтервенциялық көпорталықты зерттеуге 2 ҚД бар 96 емделушілер қосылған, олар кез-келген дәрмектің – сульфонилсесепнәрі, метформиннің тұрақты мөлшерлемесімен немесе глимепирид пен метформиннің еркін үйлесімінің тұрақты мөлшерлемесімен (кез келген) емделген; HbA1c% деңгейі  $\geq 8,5\%$  емес және  $\leq 7,0\%$  емес, ашқарынға плазма глюкозасы (АПГ)  $\geq 7$  ммоль/л. Барлық емделушілер ішке Амарил® М ФК алған (2 мг глимепирид + 500 мг метформин).

**Нәтижелері және талқылау.** Гликемиялық статустың нақты

жақсаруы, дене массасы индексінің төмендеуі және глимепирид пен метформиннің (Амарил® М) ТК алатын емделушілердің емдеуді жақсы көтергіштігі дәлелденген.

**Қорытындылар.** Глимепирид+метформин алатын 2 ҚД ба емделушілердің гликемиялық мәртебесінің жақсаруы және емдеуді жақсы көтергіштігі көрсетілген, бұл емделушілердің көпшілігінің дене салмағының төмендеуімен байланыстырылған.

2 типті ҚД бар науқастарды жүргізу бойынша халықаралық ұсыныстар мен ҚР-ғы нақты медициналық практика арасындағы алшақтаулар осы ұсыныстардың сақталуын қамтамасыз ету үшін шаралардың қабылдануын талап етеді.

**Негізгі сөздер:** 2 типті қант диабеті, тиімділік, қауіпсіздік, Амарил® М, амбулаторлық емдеу.

#### SUMMARY

**M.E. ZELTSER<sup>1</sup>, A.V. CHICHIBABINA<sup>2</sup>, E.Yu. BELIKOVA<sup>3</sup>, O.B. TSOI<sup>4</sup>, D.N. TAMPIYEVA<sup>5</sup>, Z.M. TUTKUSHBAYEVA<sup>6</sup>, L.B. TYSHCHENKO<sup>7</sup>, G.Zh. ZHUMAGULOVA<sup>8</sup>, Zh.M. DZHOLMUKHANOVA<sup>9</sup>, M.Sh. NURLANOVA<sup>10</sup>, G.T. ABDILLA<sup>11</sup>, G.K. TAZHAYAKOVA<sup>12</sup>, G.B. TUKSAITOVA<sup>13</sup>**

<sup>1</sup>Chair of Endocrinology in Almaty State Extension Course Institute for Medical Practitioners, Almaty c.,

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Atyrau c.,

<sup>3</sup>Municipal Hospital №1, Astana c.,

<sup>4</sup>«Orynбай» LLC Healthcare Centre, Shymkent c.,

<sup>5</sup>«Sanofi-Aventis Kazakhstan» LLC,

Medical Affairs Department, Almaty c.,

<sup>6</sup>Regional Clinical Hospital, Karaganda c.,

<sup>7</sup>«Доверие» Healthcare Centre, Aktoke c.,

<sup>8</sup>Healthcare Clinic «Belassu-SH», Shymkent c.,

<sup>9</sup>Municipal Polyclinic №1, Shymkent c.,

<sup>10</sup>Mangistau Regional Clinical Hospital, Aktau c.,

<sup>11</sup>State Municipal Management Organization Aktau Municipal Polyclinic №2, Aktau c.,

<sup>12</sup>Municipal Polyclinic №7, Atyrau c.,

<sup>13</sup>Hospital of the Presidential Administration Healthcare Centre, Astana c.

**EXPERIENCE OF USING THE FIXED COMBINATION OF GLIMEPIRIDE AND METFORMIN “AMARYL® M” FOR OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM TYPE II DIABETES (THE RESULTS OF OBSERVATIONAL MULTICENTER PRIORI STUDY IN KAZAKHSTAN)**

**The objective.** To evaluate the glycaemic control in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients, receiving the fixed combination (FC) of glimepiride and metformin within private outpatient practice in Kazakhstan.

**Material and methods.** Ninety-six patients with T2DM enrolled in prospective, multicenter, observational study. Inclusion criteria were T2DM adults who have been treated with a stable dose (any dose) of sulfonylurea or metformin or with a free combination of glimepiride and metformin with a stable dose (any dose), HbA1c between  $\geq 7\%$  –  $\leq 8.5\%$ , body mass index (BMI) 20-40kg/m<sup>2</sup> and fasting plasma glucose (FBG) level  $\geq 7$  mmol/L. All patients received Amaryl® M orally in FC (2/500 mg glimepiride/metformin).

**Results.** The significant improvement of glycaemic status, decrease of BMI and good tolerance demonstrated in patients on FDC glimepiride+metformin.

**Conclusion.** The study results indicate that treatment with glimepiride+metformin FDC provides distinct improvement of glycaemic status and is well-tolerated by patients. Treatment with glimepiride+metformin FDC resulted in reduction of BMI in most patients. Discrepancies between international guidelines for T2DM management and practice in Kazakhstan, indicate that efforts should be increased towards ensuring compliance to guidelines for effective management of diabetes in Kazakhstan.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, efficacy, safety, Amaryl® M, ambulatory treatment.