



¹ ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск;

² МУЗ Городская больница № 1, г. Братск;

³ МУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Иркутск;

⁴ МУЗ Городская поликлиника № 6, г. Иркутск;

⁵ ФГУЗ МСЧ ГУВД по Иркутской области, г. Иркутск;

⁶ МУЗ Городская клиническая больница № 8, г. Иркутск;

⁷ МУ Центральная районная больница, г. Шелехов

Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глимекомб® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-поликлинической практике

К. м. н. А.В. ДАВЫДОВА¹, С.Н. КАЗАНЦЕВА², Н.В. АЛЕКСЕЙЧИКОВА³,
М.Е. ГОРЯШИНА⁴, С.А. ХИСАМОВА⁵, А.В. ЗАСЛАВСКАЯ⁶,
А.В. ВОЛОШИН⁷

Представлены результаты оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН» в ежедневной клинической практике. Обследованы 57 пациентов, страдавших сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии декомпенсации. Препарат назначался в необходимой дозировке на срок 90 дней. Полученные результаты свидетельствуют о хорошем гипогликемическом действии препарата, эффективном снижении гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина. На малой выборке получены данные о большей эффективности Глимекомба® в сравнении с отдельным применением гликлазида и метформина. Применение препарата было безопасным и нейтральным в отношении массы тела даже в высоких дозах. Препарат удобен в применении как для врача, так и для пациента, что повышает комплаентность пациентов с СД 2 типа.

В последние годы во всем мире отмечается существенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа, который стал одной из ведущих медико-социальных проблем современного здравоохранения [1]. СД – одна из основных причин слепоты, ампутаций конечностей и почечной недостаточности. Однако наибольшее значение имеют сердечно-сосудистые осложнения СД, прежде всего инфаркт миокарда и инсульт, доля которых в структуре смертности больных составляет около 70% [2, 3]. Во всем мире в настоящее время насчитывается около 160 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ, уже к 2025 г. число больных СД составит около 300 млн человек [1]. В России результаты эпидемиологических исследова-



ний свидетельствуют о наличии на сегодняшний день более 8 млн больных, причем эта цифра непрерывно растет [4].

Целью лечения больных СД является достижение и поддержание эффективного контроля уровня глюкозы в крови, поскольку риск развития и прогрессирования его осложнений и прогноз заболевания находятся в прямой зависимости от качества гликемического контроля и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Как показало исследование UKPDS, снижение уровня HbA1c на 1% способствует уменьшению смертности на 21%, острого коронарного синдрома – на 14%, микроангиопатии – на 37%, нарушений периферического кровообращения – на 43% [5].

На протяжении уже более 30 лет основное место в лечении СД 2 типа занимают препараты сульфонилмочевины. Механизм их действия связан с усилением секреции инсулина и повышением уровня циркулирующего инсулина, однако с течением времени они теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию β -клеток [6, 7, 8, 9]. Препаратом, улучшающим чувствительность тканей к действию инсулина, является метформин. Многогранный механизм действия метформина скорее антигипергликемический, чем гипогликемический. В связи с вышеизложенным комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины представляется весьма рациональной, поскольку влияет на оба звена патогенеза СД 2 типа: стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину [10, 11, 12].

Одним из представителей подобных комбинированных препаратов является Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН», содержащий фиксированные дозы гликлазида 40 мг и метформина 500 мг. Препарат принимается внутрь во время или сразу после еды, как правило, 2 раза в сутки (утром и вечером). Доза препара-

та определяется врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от уровня глюкозы крови, средняя терапевтическая доза составляет 1–3 табл/сут, максимальная – 5 табл/сут.

Целью настоящего наблюдательного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Глимекомб® у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы

Обследованы 57 пациентов с установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», находившихся в стадии декомпенсации.

Всем пациентам в амбулаторно-поликлинических условиях был назначен препарат Глимекомб® в дозе 1–4 табл/сут (в среднем по 1 таблетке 2 раза в сутки – утром и вечером). Длительность наблюдения составила 3 месяца. Дизайн исследования предполагал первичный осмотр пациента с назначением ему препарата и три контрольных визита – через 30, 60 и 90 дней от начала терапии.

На всех визитах врачом-специалистом оценивались объективный статус пациента, соблюдение им диетических рекомендаций, определялись индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровень артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). При наличии у больного хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась балльная оценка его клинического состояния по В.Ю. Марееву (ШОКС), оценивался уровень гликемии натощак.

Гликированный гемоглобин исследовался при первичном осмотре пациента (до начала терапии) и после 3 месяцев лечения.

При каждом контрольном визите оценивались нежелательные явления и выяснялось мнение пациента о препарате (удобство приема, ощущения, связанные с приемом препарата, оценка стоимости препарата для каждого пациента). По показаниям проводилась коррекция получаемой дозы.

Статистическая обработка проведена с использованием ППП Statistica. Использовались методы описательной статистики, несвязанные группы сравнивались по методу Манна – Уитни, анализ связанных групп проводился с использованием критерия Уилкоксона. При сравнении трех и более связанных групп использовали метод Фридмана (ANOVA по Фридмену) с последующими множественными сравнениями по

Комбинация бигуанидов и производных сульфонилмочевины представляется весьма рациональной, поскольку влияет на оба звена патогенеза СД 2 типа: стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность тканей к инсулину.

методу Ньюмена – Кейлса. Частотные показатели сравнивались по методу χ^2 . Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения, а также в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} – Q_{75}).

Результаты и обсуждение

Из 57 обследованных мужчин было 21 (36,8%), женщин – 36 (63,2%). Возраст больных составил от 34 до 74 лет. Средний возраст – $58,2 \pm 10,1$ лет (Me = 59 лет, Q_{25} – Q_{75} = 51–65 лет).

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) имелось у 38 больных (66,7%, или 2/3). Нормальная масса тела – только у 2 больных (ИМТ = 24 кг/м²). У остальных 17 больных зафиксирована избыточная масса тела. Средний показатель по ИМТ на момент начала исследования составил $32,1 \pm 4,9$ кг/м² (Me = 32,0 кг/м², Q_{25} – Q_{75} = 28,0–34,8 кг/м²).

Сопутствующая патология имела у 48 человек (84,2%). Из них артериальную гипертензию 2–3



Таблица 1. Основные исследуемые показатели на фоне терапии препаратом Глимекомб®

Показатель	Исходный	Визит 1 (30 дней приема)	Визит 2 (60 дней приема)	Визит 3 (90 дней приема)	p
ИМТ, кг/м ²	32,1 ± 4,9	32,1 ± 5,0	31,9 ± 4,9	31,8 ± 4,8	0,11
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9 ± 1,6	7,2 ± 1,4	6,4 ± 1,1	6,0 ± 0,7	< 0,0001
HbA1c, %	8,9 ± 1,6	–	–	7,4 ± 1,1	< 0,0001

Препарат Глимекомб® производства ОАО «АКРИХИН» содержит фиксированные дозы гликлазида 40 мг и метформина 500 мг. Препарат принимается внутрь во время или сразу после еды, как правило, 2 раза в сутки (утром и вечером). Доза препарата определяется врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от уровня глюкозы крови, средняя терапевтическая доза составляет 1–3 табл/сут, максимальная – 5 табл/сут.

ст. имели 44 пациента, в том числе в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения – 7 пациентов. У остальных наблюдались мочекаменная болезнь, остеохондроз позвоночника, Herpes zoster, эндемический зуб.

Придерживались диетических рекомендаций или «нарушали диету лишь изредка» 32 пациента (56,1%), нарушали диету 1 и более раз в неделю 25 пациентов (43,9%). В исследование был включен 21 больной с впервые выявленным СД (36,8%). Длительность СД у остальных больных составила от 2 мес. до 11 лет. Средняя длительность заболевания – 3,4 ± 3,1 года (Me = 2 г., Q₂₅–Q₇₅ = 1,0–4,5 г.). У половины больных СД имел длительность до 5 лет (28 из 57 больных, или 49,1%). Все включенные больные находились в стадии декомпенсации углеводного обмена. Уровень HbA1c у них составлял от 7,0% до 12,3%. Средний уровень – 8,9 ± 1,6% (Me = 8,1%, Q₂₅–Q₇₅ = 7,6–9,9%). Больные с впервые выявленным СД и СД длительностью до 1 года не отличались по степени компенсации от больных с длительностью СД более 1 года (p = 0,38). Больные, у которых диабет был диагностирован до начала исследования, получали следующие

назначения: диетические мероприятия проводились у 7 больных (12,3%); препараты сульфонилмочевины получали 19 человек, метформин – также 19 человек. Из них 8 получали комбинированную терапию (2 – в виде препарата ГлибOMET; 6 – в виде раздельного приема препаратов гликлазида и метформина).

Таким образом, в исследование включены больные СД 2 типа, которые, несмотря на предшествующую терапию метформином и/или препаратами сульфонилмочевины, находились в стадии декомпенсации. Им была назначена комбинированная терапия представителями обеих групп в виде препарата Глимекомб®.

На фоне приема препарата отмечалось статистически значимое снижение уровня гликемии натощак уже после первого месяца терапии (8,9 ± 1,6 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05) (табл. 1).

В дальнейшем эта тенденция сохранялась. Так, на втором визите (60 дней приема препарата) уровень гликемии натощак был статистически значимо ниже как исходного уровня (6,4 ± 1,1 vs 8,9 ± 1,6; p < 0,05), так и уровня первого визита (6,4 ± 1,1 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05).

На третьем визите (90 дней приема препарата) уровень гликемии натощак был также значимо ниже исходного уровня (6,0 ± 0,7 vs 8,9 ± 1,6; p < 0,0001), а также уровней первого (6,0 ± 0,7 vs 7,2 ± 1,4; p < 0,05) и второго визитов (6,0 ± 0,7 vs 6,4 ± 1,1; p < 0,05) (рис. 1).

Уровень HbA1c на фоне терапии также значимо снизился: до начала терапии он составлял 8,9 ± 1,6%, через 3 месяца терапии – 7,4 ± 1,1% (p < 0,0001) (рис. 2).

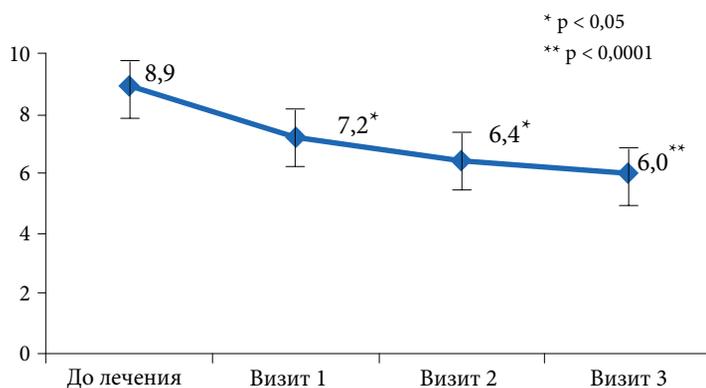


Рис. 1. Динамика уровней гликемии натощак на фоне приема препарата Глимекомб®

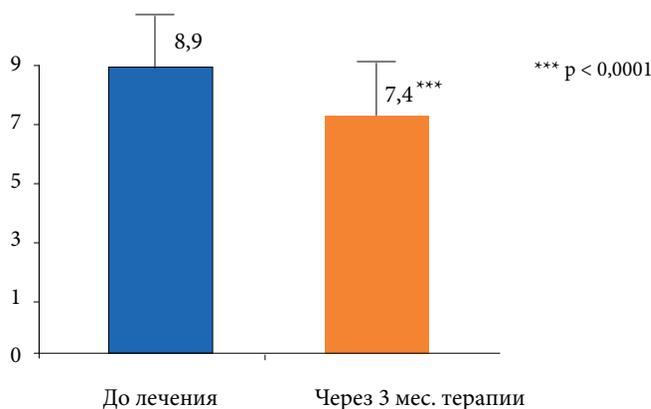


Рис. 2. Изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне трехмесячного приема препарата Глимекомб®

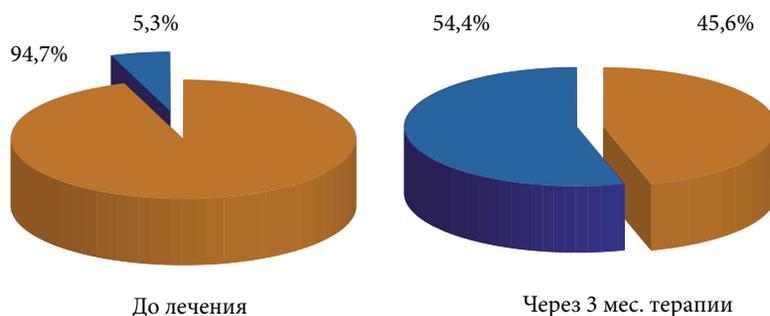


Рис. 3. Доля больных с уровнем гликированного гемоглобина 7% и менее (синий сектор) до и после терапии препаратом Глимекомб®

Если до лечения доля больных с уровнем гликированного гемоглобина 7% и менее составляла всего 5,3% (3 пациента из 57), то после 3 месяцев терапии Глимекомб® их количество возросло в 10 раз (31 пациент, или 54,4%; $\chi^2 = 32,86$; $p < 0,0001$; рис. 3).

Нарастания массы тела на фоне приема препарата Глимекомб® не отмечалось. При динамическом определении ИМТ, напротив, было отмечено снижение ИМТ с $32,1 \pm 4,9$ кг/м² до $31,8 \pm 4,8$ кг/м² (различия не достигли статистической значимости, $p = 0,11$). Снижение ИМТ произошло у трети больных (у 19 человек, или 33,3%). Незначительное повышение ИМТ имело место у 4 больных (7,0%) (на 0,5–2 кг/м²), что сами больные связывали с малоподвижным образом жизни.

Отдельному анализу были подвергнуты больные, принимавшие до начала терапии препаратом Глимекомб® отдельно гликлазид и метформин (6 больных). Несмотря на получаемую терапию, все эти больные были декомпенсированы, средний уровень гликированного гемоглобина на момент включения в исследование составил $8,9 \pm 1,2\%$ (5 из 6 больных имели HbA1c выше 8%).

На фоне приема препарата Глимекомб® у этих больных также снизился уровень гликированного гемоглобина ($7,8 \pm 1,0\%$ vs $8,9 \pm 1,2\%$; $p = 0,046$) и показатель гликемии натощак ($6,3 \pm 0,4$ vs $8,6 \pm 1,5$ ммоль/л; $p = 0,012$).

Переносимость препарата Глимекомб® оценивалась врачами и пациентами как хорошая. Нежелательных явлений при приеме

препарата не зафиксировано, отмены препарата ни у одного больного не потребовалось. Кратность приема препарата Глимекомб® (у большинства (87,7%) пациентов – 1–2 раза в сутки) была расценена пациентами как удобная. Из побочных эффектов отмечались нежелательные явления со стороны ЖКТ: тошнота – у 1 больного; минимальная диарея – у 2; дискомфорт в животе и метеоризм – у 2; горечь во рту – у 1 (после коррекции диеты – исключения жирной и копченой пищи – состояние нормализовалось).

Улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости на фоне приема препарата Глимекомб® отметили 7 человек, у 4 уменьшилась сухость кожи и слизистых.

Коррекция дозы по истечении первого месяца лечения потребовалась у 24 человек (у 20 – увеличение, у 4 – снижение). После двух месяцев лечения доза была скорректирована еще у 6 пациентов (у 5 – увеличена, у 1 – снижена). Максимально доза препарата Глимекомб® повышалась до 4 табл/сут (7 пациентов из 57, или 12,3%).

Все практикующие врачи, принимавшие участие в исследовании, собираются рекомендовать своим пациентам препарат Глимекомб® для дальнейшего приема.

Выводы

1. Препарат Глимекомб® ОАО «АКРИХИН» имеет хороший гипогликемический эффект у больных СД 2 типа, снижает гликемию натощак и уровень гликированного гемоглобина. На малой выборке получены данные о большей эффективности Глимекомба® в сравнении с отдельным применением гликлазида и метформина.
2. Применение препарата Глимекомб® безопасно даже в высоких дозах и нейтрально в отношении массы тела.
3. Препарат Глимекомб® удобен в применении для врача и пациента, а также доступен по цене, что повышает комплаентность пациентов с СД 2 типа. ☺

эндокринология



А.В. ДАВЫДОВА, С.Н. КАЗАНЦЕВА,
Н.В. АЛЕКСЕЙЧИКОВА, М.Е. ГОРЯШИНА,
С.А. ХИСАМОВА, А.В. ЗАСЛАВСКАЯ, А.В. ВОЛОШИН
Опыт использования комбинированного
сахароснижающего препарата Глимекомб®
в лечении больных сахарным диабетом
2 типа в амбулаторно-поликлинической практике

1. *Blonde L.* State of diabetes care in the United States // *Am. J. Manag. Care.* 2007. Vol. 13. Suppl 2. P. S36–40.
2. *Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M., Masoudi F.A., Goyal A., Xiao L., Jones P.G., Fiske S., Spertus J.A.* Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 5. P. 438–446.
3. *Williams I.L., Noronha B., Zaman A.G.* The management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. № 5. P. 319–324.
4. *Аметов А.С.* Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // *Проблемы эндокринологии.* 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
6. *Бирюкова Е.В.* Препараты сульфонилмочевины в современной клинической практике // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2009. № 6. С. 12–17.
7. *Кондратьева Л.В., Исакова М.Р.* Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 22. С. 1630–1635.
8. *Mari A., Nielsen L.L., Nanayakkara N., DeFronzo R.A., Ferrannini E., Halseth A.* Mathematical modeling shows exenatide improved beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and a sulphonylurea // *Horm. Metab. Res.* 2006. Vol. 38. № 12. P. 838–844.
9. *Rachman J., Payne M.J., Levy J.C., Barrow B.A., Holman R.R., Turner R.C.* Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and beta-cell function in response to sulphonylurea or insulin therapy in NIDDM // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 5. P. 810–816.
10. *Кононенко И.В., Смирнова О.М.* Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами в лечении сахарного диабета 2 типа // *Лечащий врач.* 2007. № 2. С. 28–33.
11. *Cohen A., Horton E.S.* Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 905–917.
12. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.

