

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун Н. А., Казаков А. В., Романова И. П., Чернявская И. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Вопросы лечения сахарного диабета (СД), в первую очередь СД 2 типа, являются приоритетными, поскольку в последние десятилетия наблюдается значительный рост этой патологии. Среди Европейских стран распространенность СД в общей популяции составляет 4–6% [1]. По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF) ожидается увеличение числа больных СД 2 типа к 2030 году до 552 млн (в 2011 году этот показатель составлял 366 млн) [2]. В Украине, как и во всем мире, число больных СД увеличивается, в основном, за счет СД 2 типа. По данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины, по состоянию на 01.01.2012 г. в нашей стране насчитывается 1264,5 тыс. больных СД, из них — 90% больных СД 2 типа [3].

Современная терапевтическая стратегия борьбы с СД направлена на максимально эффективное предупреждение прогрессирования заболевания и его осложнений. Акцент также делается на устранение сопутствующих факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений (повышение артериального давления, высокий уровень липидов, увеличение массы тела, изменение коагуляционных свойств крови и т. д.) и связанных с этим затрат [4, 5].

Успех лечения СД 2 типа определяет, с одной стороны, прогноз жизни пациентов,

а с другой — снижение расходов на лечение этого тяжелого хронического заболевания. Прямые затраты на лечение СД включают в себя стоимость лекарственных средств, лечение в стационаре, лабораторную диагностику, самоконтроль, санаторно-курортное лечение, а также личные затраты самого пациента и членов его семьи на терапию диабета [6]. Непрямые затраты для государства, а также для самих больных и их родственников, составляют не менее половины прямых расходов, связанных с лечением СД и его осложнений. Ситуация осложняется тем, что болезнь с течением времени существенно ограничивает трудоспособность больных; у большого количества пациентов инвалидность приводит к более раннему выходу на пенсию и преждевременной смертности.

Таким образом, важное значение имеет выбор препарата для терапии СД 2 типа с учетом экономического анализа затрат на лечение.

На сегодняшний день широко освещается проблема СД в контексте экономически обоснованного использования ресурсов системы здравоохранения. Отмечается, что потенциал повышения эффективности фармакотерапии СД заложен в компенсации СД и, как следствие, в предупреждении развития осложнений. Современные фармакоэкономические подходы к оценке но-

вых медицинских технологий предлагают различные методы. В частности, анализ «затраты—эффективность» отражает дополнительную сумму, которую необходимо заплатить за дополнительный год сохраненной жизни. Однако увеличение продолжительности жизни не всегда является определяющим фактором эффективности терапии, поэтому в фармакоэкономике в рамках анализа «затраты—польза» широко используют интегрированный показатель QALY (quality adjusted life year), который характеризует качество жизни пациента и используется для обоснования выбора различных методик лечения с неодинаковой стоимостью.

Введение новой методики терапии, не требующей дополнительных финансовых ресурсов, априори является экономически обоснованной. Использование адекватных препаратов для контроля СД позволяет существенно снизить расходы, предупреждая осложнения путем эффективного контроля гликемии и, соответственно, снижения уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ).

Ранее нами были представлены результаты лечения больных СД 2 типа комбинированным препаратом трипрайд с использованием фармакоэкономического анализа [7]. По результатам проведенного исследования сделано заключение, что при назначении Трипрайда достигается снижение  $HbA_{1c}$  на 0,6 %, что сопоставимо с одновременным назначением трех препаратов (снижение на 0,4; 0,3; 0,5 %, соответственно) и требует меньших материальных затрат. В связи с этим, стоимость комбинированной терапии Трипрайдом ниже, чем одновременное назначение комбинации препаратов из трех групп: сульфонилмочевины, бигуанидов и пиоглитазона каждому пациенту.

В обновленных в 2012 году совместных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), в которых резюмированы результаты крупных исследований последних лет в области клинической диабетологии [8], отмечается, что в ряде исследований были показаны преимущества добавления третьего неинсулинового препарата к комбинации двух препаратов.

В таких случаях пациента необходимо тщательно мониторировать и избегать ситуаций, когда на протяжении многих месяцев не удастся контролировать гипергликемию. Подчеркивается, что при использовании тройных комбинаций очень важно применять препараты с взаимодополняющими механизмами действия.

С учетом вышеизложенного, нами были проанализированы отдаленные результаты лечения препаратом трипрайд, в состав которого входят глимепирид — 2 мг, пиоглитазон — 15 мг, метформина гидрохлорид (замедленного высвобождения) — 500 мг.

Каждый препарат в отдельности действует преимущественно на одно или два патофизиологических нарушения при СД 2 типа, поэтому, с учетом сложности патофизиологии данного заболевания, маловероятно, чтобы один препарат мог длительное время обеспечивать адекватный гликемический контроль. Это отчетливо продемонстрировано еще результатами исследования UKPDS, которые показали, что у больных с впервые диагностированным СД 2 типа и избыточной массой тела через 3 года использования диетотерапии, метформина, сульфонилмочевины или инсулина уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  сохранялся менее чем в 50 % случаев. В дальнейшем контроль уровня глюкозы продолжал ухудшаться, и через 6 лет лечения таких больных было всего 12–37 %, а через 9 лет — 11–24 % [9].

Для пациентов с СД 2 типа очень важным является возможность упрощения схемы пероральной антидиабетической терапии. Сочетание трех препаратов в одной лекарственной форме не только позволяет комплексно воздействовать на секрецию инсулина и инсулинорезистентность, обеспечивая долгосрочный гликемический контроль, но и значительно упрощает режим применения препарата.

Как было уже сказано, в состав препарата трипрайд входят глимепирид, метформин и пиоглитазон. Два первых составляющих уже давно и прочно положительно зарекомендовали себя в лечении СД 2 типа, чему имеется достаточно обширная доказательная база. Что касается пиоглитазона, то в последние 1–2 года появились единич-

ные сведения о том, что прием препарата связан с увеличением риска рака мочевого пузыря [10–12]. Обращаем внимание на то, что в этих публикациях подчеркивается дозозависимый эффект и длительный прием препарата. Вместе с тем, пиоглитазон входит в последние рекомендации по лечению СД 2 типа [8], в которых подчеркиваются положительные эффекты этого препарата.

Следует помнить, что пациенты с СД 2 типа часто страдают различными заболеваниями печени, в том числе стеатозом. К настоящему времени имеются данные о том,

что пациентам с жировым гепатозом показано лечение пиоглитазоном [13–15]. При стеатозе, умеренных отклонениях от нормальных значений печеночных проб этот синсетайзер инсулина оказывает благоприятное действие. Пиоглитазон не элиминируется почками и поэтому ограничений при хронических заболеваниях почек в его использовании нет.

Целью нашего исследования явился анализ отдаленных результатов лечения препаратом трипрайд больных сахарным диабетом 2 типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 29 пациентов (18 женщин и 11 мужчин), находящихся под амбулаторным наблюдением в I терапевтическом отделении клиники ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины». Возраст больных в среднем составил  $51,23 \pm 6,07$  лет, длительность заболевания —  $7,2 \pm 2,2$  года.

Сахарный диабет был осложнен у 22 больных (75,9%) ангиопатией нижних конечностей, полинейропатией — у 11 больных (37,9%), энцефалопатией — у 12 (41,4%), непролиферативной диабетической ретинопатией — у пяти пациентов (17,2%). Среди сопутствующей патологии наиболее часто отмечались ишемическая болезнь сердца — у 18 больных (62,1%) и гипертоническая болезнь — у 26 пациентов (89,7%). Препарат получали индивидуально в среднем 2 таб. 1 раз в сутки во время еды.

Проведено сопоставление показателей состояния углеводного и липидного обмена через 3 и через 12 месяцев от начала терапии, а также печеночных трансаминаз (метод Райтмана-Френкеля); микроальбумину-

рии (иммуноферментный метод); мочевины, креатинина крови (метод Поппера) и скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга).

Анализ клинико-биохимических показателей включал определение показателей гликемии в течение суток, в том числе гликемии натощак (СК<sub>Н</sub>), постпрандиальной гликемии (СК<sub>ПП</sub>) глюкозооксидантным методом с помощью экспресс-анализатора «Biosen C line», также проводился расчет показателей среднесуточной гликемии (СК<sub>СР</sub>).

Уровень холестерина (ХС) определяли ферментативным методом с помощью набора ООО НПП «Филисит-Диагностика» (Украина) [16]. Уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом,  $\beta$ -липопротеидов ( $\beta$ -ЛП) — турбодиметрическим [17].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica V.6.0. с вычислением *t*-критерия Стьюдента. Различия между средними считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне указанной терапии обнаружена стабильность показателей углеводного обмена, сохраняющаяся на протяжении 9 месяцев у наблюдаемой группы пациентов (табл. 1). Уровень интегрального показателя

компенсации углеводного обмена —  $HbA_{1c}$  был уже на целевом уровне через три месяца лечения и через 12 месяцев терапии оставался в таких же пределах.

В процессе лечения установлено улуч-

Таблиця 1

## Показатели углеводного обмена на фоне лечения препаратом трипрайд

Показатель	Через 3 мес. терапии (n = 30)	Через 12 мес. терапии (n = 29)
HbA <sub>1c</sub> , %	6,6 ± 0,23	5,9 ± 0,38
СК <sub>H</sub> , ммоль/л	6,0 ± 0,24	6,03 ± 0,29
СК <sub>III</sub> , ммоль/л	7,15 ± 0,71	7,16 ± 0,67
СК <sub>CP</sub> , ммоль/л	6,58 ± 0,48	6,59 ± 0,49

Таблиця 2

## Некоторые показатели почечных и печеночных проб, липидного обмена у пациентов, длительно получающих трипрайд

Показатель	Через 3 мес. терапии (n = 30)	Через 12 мес. терапии (n = 29)	P
ОХС, ммоль/л	6,8 ± 0,4	5,3 ± 0,40	< 0,01
ТГ, ммоль/л	2,49 ± 0,3	1,7 ± 0,26	< 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,97 ± 0,08	1,9 ± 0,29	< 0,001
β-ЛП, Ед.	67,5 ± 3,2	59,9 ± 3,1	
Мочевина крови, ммоль/л	7,8 ± 0,36	6,4 ± 0,47	< 0,05
Креатинин крови, ммоль/л	110,0 ± 10,8	105,7 ± 11,0	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.	72,3 ± 2,9	73,6 ± 3,5	
АлАТ, ммоль/л	0,56 ± 0,005	0,52 ± 0,1	
АсАТ, ммоль/л	0,66 ± 0,004	0,57 ± 0,005	< 0,001
МАУ, мг/л	184,2 ± 4,2	171,3 ± 5,1	< 0,05

шение показателей печеночных и почечных проб, а также маркера сосудистых осложнений — микроальбуминурии (табл. 2).

Полученные данные демонстрируют значимое снижение уровня мочевины крови, АсАТ, β-ЛП и, что особенно следует под-

черкнуть, микроальбуминурии. У пациентов отмечается тенденция к снижению массы тела (с 98,00 ± 7,6 до 90,34 ± 4,4 кг) и индекса массы тела (с 32,3 ± 2,4 до 28,7 ± 1,2 кг/м<sup>2</sup>), соответственно.

## ВЫВОДЫ

1. Отдаленные результаты (12 месяцев) лечения препаратом трипрайд свидетельствуют о его клинической эффективности, что позволяет адекватно контролировать углеводный обмен.
2. Использование указанного препарата не оказывало отрицательного влияния на уровень печеночных трансаминаз и экскрецию конечных продуктов азотистого обмена.
3. Отмечено улучшение показателей липидного обмена на фоне лечения.
4. На фоне терапии трипрайдом отмечено снижение маркера сосудистых осложнений — микроальбуминурии.
5. Препарат способствует стабилизации массы тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тронько, М. Д. Пріоритетні проблеми клінічної ендокринології в Україні на сучасному етапі [Текст] / М. Д. Тронько // Здоров'я України. — 2012. — № 2-3 (18-19). — С. 10-11.
2. Kozak, B. M. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas [Text] / B. M. Kozak, M. Y. Tjota, K. L. Close // Journal of Diabetes — 2012. — Vol. 4. — P. 8-17.
3. Чернобров, А. Д. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік [Текст] / А. Д. Чернобров // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — 36 с.
4. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [Text] / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 1577-1589.
5. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [Text] / J. S. Skyler, R. Bergental, J. Buse [et al.] // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32. — P. 187-192.
6. Экономика диабета и диабетической помощи [Текст] / под ред. В. Грубера, Т. Ландер, Б. Лиз [и др.]; пер. с англ. Н. Бондаренко. — М.: АРТ-ВИЗНЕС-ЦЕНТР, 1999. — 128 с.
7. Современная терапия сахарного диабета 2 типа с использованием фармакоэкономического анализа [Текст] / Н. А. Кравчун, Ю. И. Караченцев, А. В. Казаков [и др.] // Пробл. эндокрин. патологии — 2011, № 3. — С. 5-10.
8. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / S. E. Inzucchi, R. M. Bergental, J. B. Buse [et al.] // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35. — P. 1364-1379.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood — glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.
10. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study [Text] / A. Neumann, A. Weill, P. Ricordeau [et al.] // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55 (7). — P. 1953-62.
11. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study [Text] / J. D. Lewis, A. Ferrara, T. Peng [et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34. — P. 916-922.
12. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes [Text] / A. Ferrara, J. D. Lewis, C. P. Quesenberry [et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34. — P. 923-929.
13. Ahmed, M. H. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / M. H. Ahmed, C. D. Byrne // Diabetes Obes Metab. — 2009. — Vol. 11. — P. 188-195.
14. Ong, J. P. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH [Text] / J. P. Ong, Z. M. Younossi // Clin Liver Dis. — 2007. — Vol. 11. — P. 1-16.
15. Musso, G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [Text] / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Ann Med. — 2011. — Vol. 43. — P. 617-649.
16. Інструкція до набору реактивів для визначення загального холестерину ферментативним методом [Текст]: утв. 21.08.02.— [Б. м.]: Філіцит-Діагностика, [б. г.]. — 4 с.
17. Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии [Текст] // Тр. Укр. ин-та усовершенствования врачей. — Харьков, 1988. — С. 62-63.

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ТРЬОХКОМПОНЕНТНОЇ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Кравчун Н. О., Козаков О. В., Романова І. П., Чернявська І. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Вивчено віддалені наслідки лікування хворих на цукровий діабет 2 типу препаратом трипрайд. Отримані результати свідчать про клінічну ефективність трипрайду, що дозволяє адекватно контролювати вуглеводний обмін. При лікуванні препаратом відбувається зниження рівня мікроальбумінурії, покращення показників ліпідного обміну, стабілізація маси тіла.

К л ю ч о в і с л о в а : цукровий діабет 2 типу, терапія, трипрайд.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун Н. А., Казаков А. В., Романова И. П., Чернявская И. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков*

Изучены отдаленные последствия лечения больных сахарным диабетом 2 типа препаратом трипрайд. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности трипрайда, позволяющей адекватно контролировать углеводный обмен. При лечении препаратом наблюдается снижение микроальбуминурии, улучшение показателей липидного обмена, стабилизация массы тела,

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** сахарный диабет 2 типа, терапия, трипрайд.

## REMOTE RESULTS OF USING THREE-HYPOGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

N. O. Kravchun, O. V. Kazakov, I. P. Romanova, I. V. Chernyavska

*SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv*

It was studied the consequences in patients with type 2 diabetes drug Tryprayd. These results suggest clinical efficacy of Tryprayd that can adequately control carbohydrate metabolism. During treatment, was a decrease in the level of microalbuminuria, improved lipid metabolism, stabilized body weight.

**К e y w o r d s:** type 2 diabetes, therapy, Tryprayd.