



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

# РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2\*



**метформіну**

500 мг

850 мг

1000 мг



**КОМБІНАЦІЯ  
МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ**

\*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



# Фіксована комбінація глімепіриду й метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу

**Прогресуючий характер перебігу цукрового діабету (ЦД) 2 типу здебільшого призводить до недостатнього контролю глікемії у людей, які отримують монотерапію протягом тривалого часу. Це зумовлює потребу в додаткових засобах для досягнення бажаного контролю глікемії. Тому використання комбінації препаратів є поширеним у лікуванні ЦД 2 типу. Комбінації з фіксованою дозою (КФД) в одній таблетці  $\geq 2$  засобів широко використовуються для ефективного контролю глікемії при лікуванні ЦД 2 типу насамперед тому, що вони зменшують частоту прийому ліків. Глімепірид став препаратом вибору для КФД і широко використовується у вигляді подвійної та потрійної КФД.**

ЦД 2 типу – багатофакторне захворювання з ураженням багатьох систем органів, яке характеризується резистентністю клітин до інсуліну та гіперглікемією. ЦД 2 типу пов'язаний з мікро- та макросудинними ускладненнями, які в довгостроковій перспективі можуть призвести до тяжких хвороб і смертності.

Корекція способу життя та монотерапія пероральними гіпоглікемічними препаратами вважаються втручанням першої лінії для контролю глікемії [1]. З прогресуванням захворювання кількість  $\beta$ -клітин, що секретують інсулін, зменшується, отже, ефективність монотерапії у контролі глікемії знижується. Це зумовлює потребу в комбінованій терапії для успішного лікування як гіперглікемії, так і дисфункції  $\beta$ -клітин. Ефективність монотерапії може знижуватися через кілька років лікування, що спричиняє неефективний контроль глікемії, сприяє прогресуванню захворювання та потребує додаткового засобу для ефективною терапії [2]. Водночас варто враховувати, що необхідність прийому декількох таблетованих лікарських засобів знижує прихильність до лікування. Це пов'язано з тим, що пацієнти із ЦД 2 типу часто мають низку інших хронічних захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, дисліпідемія тощо), щодо яких також призначається терапія, іноді – декількома препаратами. Велика кількість лікарських засобів може призводити до їх некоректного прийому [3]. Результати дослідження DARTS показали, що лише 30% пацієнтів чітко дотримуються терапії одним лікарським препаратом, тоді як при одночасному застосуванні більшої кількості препаратів та великих дозах цей показник становив <13% [4].

Використання комбінованих лікарських засобів сприяє підвищенню прихильності до терапії.

Серед пероральних лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу найчастіше призначається метформін. Але монотерапія метформіном не завжди забезпечує досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю, як-от глюкоза крові натще та глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>). У цьому випадку необхідне додавання ще одного цукрознижувального препарату. За даними O. Phung і співавт., комбінована цукрознижувальна терапія дозволяє досягти вираженішого зниження HbA<sub>1c</sub>, при цьому більша кількість пацієнтів може досягти компенсації вуглеводного обміну порівняно з монотерапією метформіном [5].

Для успішного лікування як резистентності до інсуліну, так і дисфункції  $\beta$ -клітин доцільно використовувати комбіновану терапію засобами, що мають доповнювальні механізми дії, у формі одноразової дози, що називається КФД [6].

Другою за призначенням групою гіпоглікемічних препаратів є похідні сульфонілсечовини (ПСС), а їхня комбінація з метформіном вважається найпоширенішою. Причина – висока ефективність цієї групи препаратів, їхня низька вартість та доступність для пацієнтів. Така терапія може бути оптимальною для пацієнтів, які не хочуть переходити на інсулінотерапію або мають складнощі при використанні інсуліну [7].

Фіксована комбінація метформіну з ПСС патогенетично виправдана, адже при ЦД 2 типу порушено двофазну секрецію інсуліну після їжі, яка забезпечує пригнічення продукції глюкози печінкою та інсулін-стимульований розподіл глюкози в тканинах. Застосування комбінованої терапії метформіну та ПСС сприяє поліпшенню першої та другої фаз секреції

інсуліну. Крім того, важливий рівень секреторної відповіді залежить від кількості вивільнених гранул інсуліну. Ця відповідь якраз посилюється за використання ПСС. Препарати цієї групи стимулюють секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози.

Основними представниками цієї групи є препарати другої та третьої генерації: глібенкламід, гліклазид і глімепірид.

Глімепірид – препарат III покоління ПСС. На відміну від інших представників цієї групи він має низьку афінність до рецептора сульфонілсечовини (у 2-3 рази менше, ніж у глібенкламїду) та високу асоціацію й дисоціацію (в 2,5-3 і 8-9 разів більше, ніж у глібенкламїду) при рецепторній взаємодії [8]. Завдяки цим особливостям відбувається швидший та короткочасний стимулювальний вплив препарату на секрецію інсуліну. Це пояснює нижчий ризик гіпоглікемії у разі застосування глімепіриду. Крім того, цей препарат має високу біодоступність, яка не залежить від прийому їжі, а також великий період напіввиведення, що дозволяє приймати його лише 1 р/добу.

Додавання глімепіриду до метформіну значно покращує компенсацію вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД 2 типу [9]. За даними A. Pareek і співавт., застосування комбінації цих препаратів є ефективним методом лікування пацієнтів із неадекватним контролем на тлі монотерапії препаратами СС або метформіном. Така терапія забезпечує хороший глікемічний контроль із кращим профілем переносимості [10].

В масштабному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimperide in Patients With Type 2 Diabetes) здійснено порівняння ефектів 2 пероральних цукрознижувальних препаратів – глімепіриду й інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптину. До цього дослідження було залучено 6033 пацієнтів віком 40-85 років із ЦД 2 типу та рівнем HbA<sub>1c</sub> у діапазоні 6,5-8,5%, які отримували стандартне лікування. Більшість учасників раніше отримували лише монотерапію метформіном. Обидва препарати переконливо засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку. Аналогічно не було виявлено різниці щодо частоти настання смерті від усіх причин або частоти госпіталізацій стосовно серцевої недостатності. Отже, глімепірид не підвищує короткострокового кардіоваскулярного ризику [19].

Для порівняння безпеки та ефективності зниження HbA<sub>1c</sub> КФД глімепірид/метформін із титруванням метформіну було проведено рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження з паралельними групами. Його результати продемонстрували, що порівняно з титруванням метформіну комбінація глімепіриду/метформіну переноситься краще, що забезпечило ефективніший контроль глікемії у людей із ЦД 2 типу. Крім того, порівняно з титруванням метформіну більша частка групи КФД досягла HbA<sub>1c</sub> <7% (74,7 проти 46,6%) [11].

Пероральна комбінована терапія людям із ЦД 2 типу може застосовуватися або у вигляді окремих препаратів, або КФД. Комбінована терапія є кращою за монотерапію, а КФД має переваги перед комбінацією кількох таблеток. Одна з важливих причин такої переваги КФД – зменшення складності режиму дозування. Це сприяє кращій прихильності пацієнтів до лікування. По-друге, відносно нижчі дози окремих засобів у КФД можуть виявляти більшу ефективність, ніж ті, що пропонуються при вищих дозах або навіть максимальних дозах монотерапії чи просто комбінованої терапії.

У дослідженні START порівнювали безпеку й ефективність комбінацій глімепіриду/метформіну та ситагліптину/метформіну протягом 12 тиж. Це рандомізоване відкрите порівняльне багатоцентрове дослідження включало 305 осіб із ЦД 2 типу. Порівняно з комбінацією ситагліптин/метформін було продемонстровано значне зниження глікемічних параметрів у людей, які отримували комбінацію глімепіриду/метформіну [12].

В іншому рандомізованому відкритому дослідженні порівнювалися ефекти контролю глікемії метформіну/глімепіриду та метформіну/глібенкламїду в 31 учасника протягом 12 тиж. Результати дослідження показали значно більше зниження глікемічних параметрів для комбінації метформін/глімепірид [13].

У постмаркетинговому дослідженні A. Faruqi оцінював ефективність і безпеку потрійної КФД, що містить глімепірид, воглібозу та метформін, у 50 осіб із ЦД 2 типу. Ця потрійна комбінація виявилася ефективною для контролю HbA<sub>1c</sub>, рівня глюкози в крові натще та після прийому їжі [14].

Ефективність потрійної КФД, що містить глімепірид, метформін, піоглітазон, порівнювали з людським інсуліном і метформіном уповільненого вивільнення в 101 пацієнта із ЦД 2 типу, які не отримували інсулін, протягом 12 тиж. Дослідження виявило більшу ефективність і переносимість потрійної КФД, ніж метформіну та інсуліну [15].

Всі ці докази свідчать про потенційну роль глімепіриду як компонента подвійного та потрійного КФД в ефективному контролі гіперглікемії при ЦД 2 типу.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation), комбіновану терапію з другим цукрознижувальним препаратом слід розпочинати, якщо монотерапія метформіном або іншим схожим препаратом не досягає оптимального цільового рівня HbA<sub>1c</sub> [16].

У настановах Diabetes Canada (2018) рекомендовано використовувати комбіновану терапію при ЦД 2 типу, коли рівень HbA<sub>1c</sub> на  $\geq 1,5\%$  перевищує цільовий [17].

Згідно з рекомендацією Американської діабетичної асоціації, комбіновану терапію метформіном з іншими препаратами, включаючи ПСС, слід розглядати, якщо цільового показника HbA<sub>1c</sub> не досягнуто після 3 міс терапії, а також якщо немає хронічної хвороби нирок або захворювань серцево-судинної системи [18].

Отже, додавання ПСС, зокрема глімепіриду, до монотерапії метформіном значно покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2 типу, а наявність фіксованої комбінації цих препаратів дозволяє покращити комплаєнс пацієнтів і в такий спосіб збільшити ефективність лікування.

## ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні зареєстровано препарати метформіну, ПСС, а також їхні фіксовані комбінації. Серед них варто відзначити препарати вітчизняного виробника АТ «Київський вітамінний завод», які виробляються за стандартами GMP із субстанцій високої якості з різними дозуваннями для зручності підбору дози препарату: **Метафора-SR у дозі 1000 мг і Глімепірид-КВ у дозах 2,3 та 4 мг.**

Також існують лікарські засоби, що містять фіксовану комбінацію глімепіриду та метформіну. Так, препарат **Глімерія-М містить в 1 таблетці метформіну гідрохлориду 500 мг та глімепіриду 2 мг.** Кратність прийому препарату підбирається індивідуально та зазвичай становить 1 або 2 р/добу до чи під час вживання їжі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Костюк**