

Глюкофаж® XR: новые возможности повышения комплаенса в терапии метформином

Пероральная сахароснижающая терапия на современном этапе развития диабетологии невозможна без метформина. Введенный в клиническую практику еще в 1959 г., он является едва ли не самым исследованным и наиболее назначаемым препаратом среди противодиабетических средств. В большинстве клинических рекомендаций подчеркивается важность терапии метформином как стартовой, особенно среди больных диабетом с избыточной массой тела или ожирением. Прежде всего это обусловлено известными данными о том, что у пациентов с избыточной массой тела, включенных с целью интенсивного контроля гликемии в исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), благодаря терапии метформином было достигнуто значительное снижение риска развития макрососудистых диабетических осложнений включая смерть по причине диабета, смерть от любой причины, любых связанных с диабетом конечных точек и инфаркта миокарда.

Оригинальный метформин (Глюкофаж®) является первым пероральным сахароснижающим препаратом, который среди одобренных в Европе средств назначается также для предотвращения осложнений диабета.

Широкое и повсеместное назначение метформина как средства первой линии в терапии сахарного диабета (СД) 2 типа поставило перед клиницистами всего мира новые задачи, а именно повышение приверженности пациентов к терапии данным препаратом или, говоря современным языком, к повышению комплаенса. Известными факторами, влияющими на комплаентность пациентов, являются кратность приема препарата и спектр его побочных эффектов. Так, по данным исследований, при назначении препарата один раз в сутки количество пациентов, придерживающихся назначенной врачом схемы лечения, составило 79%, тогда как на фоне двукратного приема – 66%, при троекратном приеме только 38% пациентов сохраняли комплаентность.

В то же время подчеркивается, что оптимальная доза метформина для контроля уровня гликемии составляет 2000 мг/сут. Поэтому в большинстве европейских стран средняя суточная доза метформина, достигаемая в обычной клинической практике, находится в пределах 1000-2000 мг. Понятно, что такой суточной дозировки возможно достичь только при приеме препарата 2-3 раза в сутки. В то же время не секрет, что многие пациенты с СД 2 типа отягощены полифармакотерапией и нередко считают комбинированную сахароснижающую терапию неудобной для применения.

Второй, но не менее важной особенностью терапии метформином являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Они наблюдаются приблизительно у 20-30%

пациентов. Эти побочные эффекты обычно имеют временный характер и проходят при продолжении лечения или могут уменьшаться после снижения дозы. В целом только до 5% пациентов прекращают прием метформина из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ. Несмотря на это, такие побочные явления могут быть барьером для успешной терапии метформином у некоторых пациентов вследствие вызываемого дискомфорта.

Таким образом, идеальным препаратом метформина можно было бы считать средство, которое можно принимать один раз в сутки и которое обладает минимальным влиянием на желудочно-кишечный тракт. Возможности диабетологов в повышении приверженности пациентов к терапии метформином значительно расширились с появлением лекарственной формы метформина пролонгированного высвобождения, успешно реализованной в препарате Глюкофаж® XR компании Nусomed. Это стало возможно благодаря разработке особой структуры таблетки с применением двухслойной гелевой системы, которая способствует дозированному высвобождению метформина из таблетки в кишечник за счет постепенной диффузии из геля. При применении таблетки Глюкофаж® XR во время вечернего приема пищи двухслойная гелевая система позволяет повторить физиологический профиль работы ЖКТ, так как поступление пищи из желудка в ночное время в норме более медленное. Поэтому Глюкофаж® XR обеспечивает более плавное и пролонгированное поступление действующего вещества в кровяное русло по сравнению с обычной формой метформина. Также важно, что уровень метформина в крови, который достигается при приеме таблеток Глюкофаж® XR, практически не зависит от выраженности перистальтики или pH желудочного сока. Это помогает

минимизировать вариабельность биодоступности метформина из таблеток Глюкофаж® XR у пациентов с СД 2 типа, которые нередко страдают гипотонией ЖКТ и гипоацидностью на почве автономной диабетической невропатии.

Однако мы живем в век доказательной медицины, и любая технологическая инновация не может претендовать на признание практических врачей, не имея под собой твердой доказательной базы. Эффективность и лучшая переносимость препарата Глюкофаж® XR были подтверждены в ряде клинических исследований с участием значительной популяции пациентов с СД 2 типа. Эффективность и переносимость Глюкофажа XR оценивалась в трех двойных слепых рандомизированных исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа, общее количество которых составило 1199. В двух исследованиях проводилось сравнение Глюкофажа XR с плацебо (плацебо-контролируемые исследования), и в одном исследовании сравнивалась эффективность терапии Глюкофаж® XR и обычной формой метформина (активно контролируемое исследование). Также в программе изучения клинической эффективности и переносимости Глюкофажа XR применялся ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа, получавших терапию препаратом Глюкофаж® XR или обычной формой метформина в условиях реальной клинической практики. Общее количество пациентов из четырех крупных диабетических клиник в США, включенных в этот анализ, составило 468. В клинических исследованиях изучались также различные схемы дозирования Глюкофажа XR 500 мг: дважды в сутки и от одной до четырех таблеток на ночь, что оказалось наиболее приемлемым для пациентов.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом метформина, как правило,

наиболее выражены в начале лечения этим препаратом. Поэтому пациенты, которые никогда не принимали метформин, являются наиболее подходящими для изучения переносимости препарата, с точки зрения влияния его на желудочно-кишечный тракт. В исследованиях, в которых Глюкофаж® XR назначался в качестве начальной терапии, частота побочных эффектов со стороны ЖКТ была низкой при применении его в дозе 1000-1500 мг один раз в сутки и не отличалась от таковой в группе пациентов, получавших плацебо. При назначении Глюкофажа XR в более высоких дозах частота развития диареи была несколько выше в группе пациентов, принимавших этот препарат, в то же время частота других побочных эффектов со стороны ЖКТ была подобна таковой в группе плацебо.

Сходные данные были получены при проведении ретроспективного анализа историй болезни. Переносимость со стороны ЖКТ была значительно лучшей у пациентов, впервые получавших начальную терапию препаратом Глюкофаж® XR, в сравнении с пациентами, которые в качестве стартовой терапии получали обычную форму метформина.

Частота всех побочных эффектов со стороны ЖКТ была достоверно ниже в группе пациентов, принимавших Глюкофаж® XR: 14 против 20% в группе сравнения (p=0,041) (рис. 1); также наблюдалась достоверно меньшая частота развития диареи: 3 и 9% соответственно (p=0,017). Частота других побочных эффектов со стороны ЖКТ была довольно низкой, для того чтобы быть подвергнутой статистическому анализу. Также частота побочных эффектов со стороны ЖКТ была ниже в группе пациентов, которых переводили с обычной формы метформина на Глюкофаж® XR (рис. 2). **Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ составила 12% в группе пациентов, принимавших Глюкофаж® XR, по сравнению с 26% в группе пациентов, получавших обычную форму метформина (p=0,0006).** Частота случаев развития диареи составила 8% в группе пациентов, принимавших Глюкофаж® XR, и 18% в группе пациентов, получавших обычную форму метформина (p=0,008).

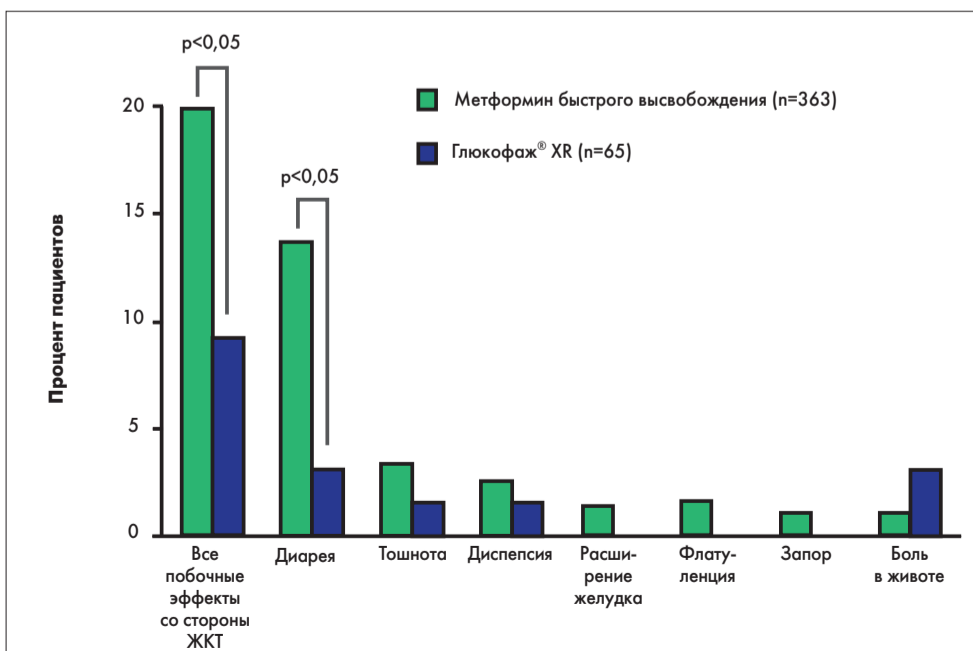


Рис. 1. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ в первый год лечения среди пациентов, впервые получающих Глюкофаж® XR, по сравнению с пациентами, принимающими метформин быстрого высвобождения

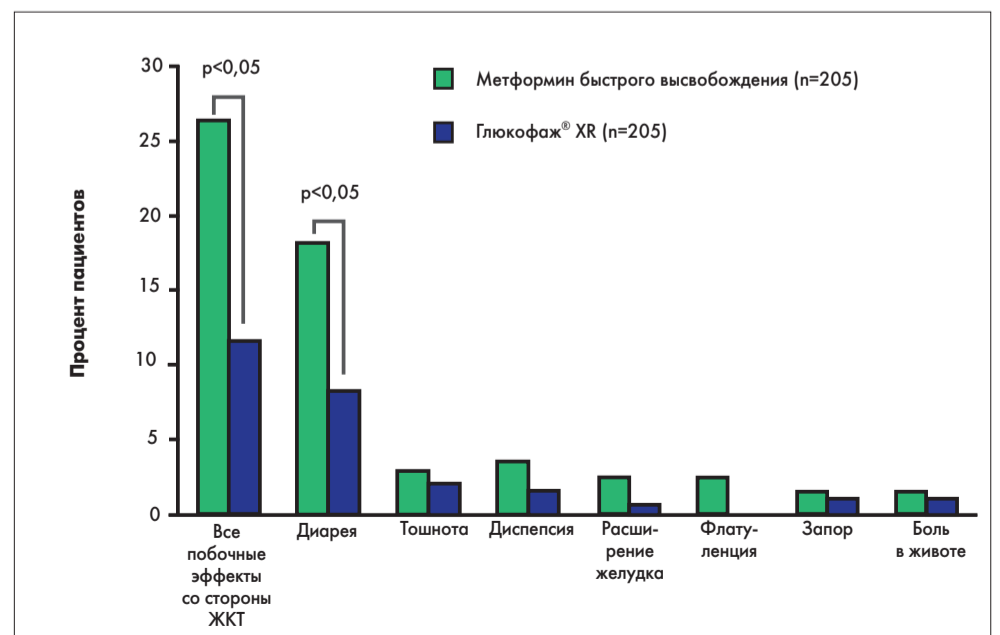


Рис. 2. Побочные эффекты со стороны ЖКТ до и после перевода пациентов с метформина быстрого высвобождения на Глюкофаж® XR

Примечание: адаптировано с разрешения Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – 20. – 565-72.

Лучшая переносимость Глюкофажа XR по сравнению с обычной формой метформина, по данным ряда исследований, сопровождалась также более высокой эффективностью препарата, хотя в целом эффективность двух форм выпуска метформина является сопоставимой. Так, влияние препарата Глюкофаж® XR на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) было дозозависимым, с максимальным эффектом при дозе метформина 1500-2000 мг/сут. По сравнению с плацебо прием Глюкофажа XR дважды в сутки в дозе 500 мг способствовал уменьшению уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы крови натощак на 1,2% и 2,3 ммоль/л соответственно. Сходные результаты были получены у пациентов, которые получали Глюкофаж® XR один раз в сутки в дозе 2000 мг (4 x 500 мг): уменьшение уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак составило 1,0% и 2,1 ммоль/л соответственно. Подобные изменения в уровнях HbA_{1c} и глюкозы плазмы крови натощак отмечались в другом двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором Глюкофаж® XR назначался один раз в сутки в дозе 1000 мг (2 x 500 мг).

Сахароснижающая эффективность при переводе пациентов с приема обычной формы метформина на Глюкофаж® XR также изучалась при помощи ретроспективного анализа. Данные, полученные до и после перевода пациентов на Глюкофаж® XR, свидетельствуют о небольшом улучшении показателя HbA_{1c} (среднее изменение составило 0,6%; p<0,001) и глюкозы плазмы крови натощак (среднее изменение 1,6 ммоль/л; p<0,001).

Не менее интересны данные о липидоснижающей активности препарата Глюкофаж® XR. Отмечено достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП на 24-й неделе лечения в группе пациентов, которые принимали Глюкофаж® XR, по сравнению с плацебо. Среднее уменьшение по сравнению с плацебо составило 0,2 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем (p=0,006). В исследовании при использовании различных дозировок Глюкофажа XR один раз в день отмечалось достоверное снижение холестерина ЛПНП во всех группах пациентов, принимавших препарат в различных дозировках, по сравнению с приемом плацебо. Изменения в уровне холестерина ЛПВП были не такими выраженными, но достоверными во всех плацебо-контролируемых исследованиях. Отмечено также, что при переводе пациентов с терапии обычной формой метформина на Глюкофаж® XR отмечалось снижение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем в среднем на 0,2 ммоль/л (95% ДИ – 0,3-0,0). Известно, что среди всех показателей липидного спектра крови холестерин ЛПНП является основным фактором, определяющим уровень сердечно-сосудистого риска. Поэтому влияние Глюкофажа XR на липидный профиль крови может обуславливать умеренное снижение сердечно-сосудистого риска.

Одним из известных преимуществ терапии метформином является его благоприятное влияние на массу тела. В плацебо-контролируемых исследованиях в группе пациентов, принимавших Глюкофаж® XR, масса тела в среднем уменьшалась на 0,2-1,0 кг.

Подводя итоги, хотелось бы более четко очертить круг пациентов, по нашему мнению, особенно нуждающихся в терапии метформином пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® XR). Прежде всего, это пациенты, только начинающие лечение пероральными сахароснижающими препаратами, так как данная

категория больных наиболее уязвима в плане «неприятя» назначенного лечения метформином из-за гастроинтестинальных побочных эффектов. Таким пациентам рекомендовано увеличивать дозировку метформина постепенно и уменьшать ее при возникновении данных нежелательных явлений. Нередко настойчивость врача относительно продолжения приема пациентом метформина в меньшей дозе играет решающую роль: проходит некоторое время, и больной, адаптировавшись к препарату, продолжает его прием в течение многих лет в уже намного большей целевой дозе. О преимуществах такого подхода едва ли стоит говорить, так как пациент получает терапию, направленную на снижение инсулинорезистентности тканей, а значит помогающую сохранить секрецию инсулина поджелудочной железой, улучшить липидный обмен, одновременно корригируя массу тела и процессы гемокоагуляции и др. Однако для ряда пациентов даже снижение дозировки или стоическое ожидание адаптации к метформину не приводят к успеху, и вновь встает вопрос об отмене препарата. Сегодня можно продолжить вести таких пациентов с использованием метформина, переведя их на Глюкофаж® XR, что в ряде случаев решает проблему непереносимости со стороны ЖКТ. Кроме того, уменьшение кратности приема до одного раза в сутки как нельзя лучше способствует повышению приверженности пациента к назначенному врачом лечению.

Другая категория пациентов – это больные, которым необходимо добавление метформина в качестве второго препарата к уже принимаемому производному сульфонилмочевины, так как известно, что возможности снижения уровня гликозилированного гемоглобина при помощи препаратов одного класса лимитированы (1-1,5%). При возникновении побочных эффектов со стороны ЖКТ закономерно встает вопрос об инсулинотерапии у таких пациентов. Однако часто пациенты негативно реагируют на предложение назначения инсулина из-за необходимости инъекций, повышения риска увеличения массы тела и других резонных соображений. Такие пациенты, нередко уже применяющие максимальные дозы производных сульфонилмочевины, длительный период пребывают с высоким уровнем сахара крови, свидетельствующим о декомпенсации сахарного диабета. Практика показывает, что их вполне можно компенсировать, переведя на комбинированную терапию, компонентами которой являются препарат сульфонилмочевины и Глюкофаж® XR.

И наконец, для всех пациентов со сниженной приверженностью к соблюдению лечебной схемы двукратного приема метформина возможность применения препарата Глюкофаж® XR в дозе 500 мг (до четырех таблеток) вечером является важным аргументом в пользу повышения комплаентности. Это особенно касается пациентов пожилого возраста, которые нередко просто забывают о необходимости второго приема таблетированного препарата в течение дня.

Таким образом, появление в арсенале практикующих врачей оригинального метформина пролонгированного высвобождения – препарата Глюкофаж® XR – существенно расширяет возможности пероральной сахароснижающей терапии, предоставляя новые возможности повышения комплаентности у пациентов с СД 2 типа.

Список литературы находится в редакции.
Статья предоставлена компанией «Никомед».



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріошми»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

37638

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 6000
відвідувань
на день