

Приоритетные аспекты сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: промежуточные результаты первого всеукраинского многоцентрового исследования ДіаДЕЯ

(Исследование проведено в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных сахарным диабетом 2-го типа)

О.В. Корпачева-Зиных¹,
П.Ю. Лукашевич²,
Н.Н. Кушнарева¹,
Н.М. Гурина¹,
А.В. Ковальчук¹,
О.В. Прибила¹,
К.А. Шишкань-Шишова¹,
В.В. Корпачев¹,
Е.В. Залищук²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² ПАО «Фармак»

Резюме. Цель исследования: оценка эффективности и качества лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) посредством использования препарата Диаглизид® MR в виде монотерапии или в комбинации с метформином и гиполипидемической терапией. **Материалы и методы.** Открытая наблюдательная программа ДіаДЕЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість) осуществлялась в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных СД 2-го типа. В исследование первоначально были включены 605 больных СД2 с уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$, без серьезной сопутствующей патологии. Диаглизид® MR назначали пациентам в дозах от 30 мг/сутки до 120 мг/сутки. Повторные обследования проводили через 1 и 3 месяца после первого визита, при необходимости дозы препарата корректировали. К концу исследуемого периода количество участников сократилось до 529 больных (335 женщин и 194 мужчины). **Результаты.** Через 3 месяца применения Диаглизид MR в виде монотерапии или в комбинации с метформином и статинами во всех группах на фоне стабильных антропометрических показателей наблюдали существенное

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.В. Корпачева-Зиных, П.Ю. Лукашевич, Н.Н. Кушнарева, Н.М. Гурина, А.В. Ковальчук, О.В. Прибила, К.А. Шишкань-Шишова, В.В. Корпачев, Е.В. Залищук

улучшение состояния углеводного обмена — показатель HbA1c снизился на 1,3%. У 96 пациентов с впервые выявленным СД2 обнаружен более существенный гипогликемический эффект ($\Delta=1,56\pm0,05\%$; $\Delta\%=19\pm0,5\%$) по сравнению с результатом в общей группе ($\Delta=1,4\pm0,05\%$; $\Delta\%=15,5\pm0,5\%$; $p<0,05$). Антиатерогенный эффект терапии проявился снижением артериального давления и изменениями липидного спектра крови, особенно выраженными при приеме статинов. Сравнительный анализ продемонстрировал, что при доказанной фармакокинетической биоэквивалентности зарубежным аналогам применение отечественных препаратов гликлазида и метформина позволит существенно сэкономить денежные средства.

Выводы. Показана высокая эффективность применения препарата Диаглизид® MR как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином и гиполипидемическими средствами в отношении коррекции показателей углеводного обмена и липидного спектра крови.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликлазид, метформин, гиполипидемическая терапия, эффективность.

В настоящее время наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности среди населения сахарного диабета 2-го типа (СД2), тесно связанного с ожирением и синдромом инсулинорезистентности (ИР), что представляет собой значительную проблему здравоохранения большинства стран мира. СД2 характеризуется широким спектром гормонально-метаболических нарушений, вызывающих развитие тяжелых осложнений со стороны многих органов и функциональных систем организма, среди которых особое значение имеет патология сердечно-сосудистой, выделительной, нервной, опорно-двигательной систем.

Ведущими патофизиологическими механизмами развития СД2 принято считать снижение чувствительности тканей к инсулину (ИР) и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы в виде хронической гипергликемии, являющейся значимым фактором патогенеза неврологических, микро- и макрососудистых осложнений. Терапия пациентов с СД2 комплексная и традиционно включает в себя диету, дозированную физическую нагрузку и применение сахароснижающих средств, из которых наиболее широко используемыми являются производные сульфанилмочевины (ПСМ), принадлежащие к группе секретagogов инсулина [4, 5, 12].

В настоящее время существуют различные взгляды и рекомендации относительно назначения ПСМ в терапии СД2. Можно согласиться с мнением профессора Гарвардской медицинской школы M.J. Abrahamson о том, что «еще

рано писать эпитафию сульфаниламидным препаратам как средству второй линии при лечении метформином, поскольку большое число пациентов с СД2 могут получать пользу от их применения». Данное высказывание в полной мере относится к ситуации, когда не удастся в короткие сроки добиться целевого уровня гликемии, т.е. надлежащего снижения показателя гликированного гемоглобина (HbA1c).

В соответствии с рекомендациями совместного консенсуса Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению сахарного диабета [33, 34], назначение сахароснижающей терапии пациентам с впервые выявленным СД2 следует проводить поэтапно. Первым препаратом с момента установления диагноза является метформин. В случае недостижения целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ рекомендовано последовательно комбинировать прием метформина с другими сахароснижающими средствами — ПСМ (кроме глибенкламида), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2), базальным инсулином. Существует мнение, что в случае недостаточной эффективности монотерапии метформином комбинированную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы пациент мог достигнуть терапевтических целей [20]. В одном из систематических обзоров исследований проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности всех имеющихся классов антигипергликемических средств, применяемых

для лечения пациентов с СД2 в случае неэффективности монотерапии метформином [29]. Анализ показал, что препараты второго ряда антигипергликемической терапии (ПСМ, метглиниды, тиазолидиндионы, иДПП-4, аналоги ГПП-1, инсулины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, сибутрамин и орлистат) способствовали клинически значимому снижению уровня HbA1c (на 0,6-1,0%).

Следует также упомянуть, что встречается достаточное количество случаев полной или частичной непереносимости пациентами метформина (невозможность достигнуть максимально рекомендуемой дозы) либо наличия противопоказаний к нему. Следовательно, при таких обстоятельствах ПСМ сохраняют свою актуальность как препараты первой линии.

Главными преимуществами ПСМ являются их выраженное гипогликемизирующее действие, низкая стоимость, простота мониторинга по сравнению с альтернативными средствами, такими как инсулин [23]. Однако в целом ряде популяционных исследований и ретроспективных анализов терапия глибенкламидом ассоциируется с достоверным повышением риска ИБС и инфаркта миокарда [25, 40], а также общей и сердечно-сосудистой смертности [26, 31, 32] в отличие от гликлазида и глимепирида. Столь отрицательные эффекты связаны с его неизбирательным взаимодействием с рецепторами сульфаниламидов SUR1 и SUR2. Активация рецепторов SUR2 приводит к поступлению в клетки ионов кальция, стимулируя секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, однако одновременно изменяется поляризация мембран кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, блокируя калиевые АТФ-зависимые каналы, нарушая релаксацию мышечных клеток [3, 7]. Существенными недостатками ПСМ, содержащих глибенкламид, признаны также повышенный риск возникновения гипогликемий при его применении, особенно у пожилых, ослабленных или плохо питающихся пациентов, и вероятность повышения массы тела (примерно на 2 кг), что связано со стимуляцией позднего пика секреции инсулина.

Известно, что основная цель лечения СД для предотвращения поздних осложнений — тщательный контроль гликемии — не всегда легко достижима вследствие прогрессирующего снижения функции β -клеток. В исследова-

нии UKPDS у пациентов, принимавших ПСМ, отмечалось значительное (на 30%) повышение функции β -клеток в течение 1-го года с последующим постепенным снижением ее на 5% ежегодно. Через 6 лет функция β -клеток у больных, получавших ПСМ, сохранялась на 52%, в группе больных, контролировавших свое состояние с помощью диеты, — на 28%, а в группе лиц, получавших метформин, — на 38% [41]. Согласно данным литературы, назначение ПСМ позволяет не только эффективно стимулировать функцию β -клеток поджелудочной железы, но и сохранять последнюю при длительном лечении СД2 [3, 18]. Однако следует отметить, что терапия глибенкламидом более 5 лет у 25-40% больных вызывает нечувствительность к действию препарата, обусловленную уменьшением связывания с рецепторами инсулинчувствительных тканей, нарушением пострецепторного механизма, снижением активности β -клеток поджелудочной железы.

Среди ПСМ, используемых в клинической практике, особо положительными качествами выделяется гликлазид. Его молекула селективно связывается с рецепторами сульфаниламочевина SUR1 панкреатических β -клеток и не взаимодействует с рецепторами SUR2A кардиомиоцитов и SUR2B гладкомышечных клеток сосудов, соответственно гликлазид не оказывает негативного кардиотропного и вазотропного действия (в отличие от неселективного глибенкламида), что обуславливает возможность его применения при остром коронарном синдроме [5, 28].

Обратимость связывания гликлазида с рецепторами β -клеток позволяет избежать длительной хронической стимуляции секреции инсулина, которая может приводить к гиперинсулинемии, а также к истощению инсулинсекреторной функции поджелудочной железы. Он стимулирует ранний пик, а не вторую фазу секреции инсулина, что обеспечивает более физиологический профиль секреции и способствует контролю постпрандиальной гликемии. Данное свойство связано с тем, что его фармакологический эффект осуществляется путем закрытия калиевых каналов β -клеток с последующей реализацией внутриклеточных процессов, аналогичных происходящим при физиологической стимуляции секреции инсулина глюкозой [6]. Показано, что с повышением

глікемії посилюється ефект гліклазиду на секрецію інсуліна, т.е. глюкоза і гліклазид являються синергістами в стимуляції секреції інсуліна. Следовательно, гліклазид підвищує чутливість β -кліток до глюкози, тим самим відновлюючи ранній пік секреції інсуліна, в отличие від глібенкламіда, дія якого не залежить від концентрації глюкози і продовжується навіть при низьких рівнях глюкози в крові, створюючи небезпеку розвитку гіпоглікемії. В зв'язі з таким ефектом гліклазиду пропонується застосовувати до препаратів з подібним дією термін «глюкозосенситайзер», який відображає їх важливу властивість, забезпечує нормалізацію порушень вуглеводного обміну.

Доказано, що застосування гліклазиду не супроводжується посиленням секреції інсуліну між прийомами їжі, з чим пов'язують його сприятливий вплив на масу тіла, показателем якої є косвенним критерієм наявності гіперінсулінемії [7].

Заслужують уваги і інші ефекти гліклазиду, які цілком обґрунтовано враховувати при його застосуванні. Молекула гліклазиду представлена унікальною аміно-азабіциклооктановою циклічною структурою, забезпечує його здатність зв'язувати вільні радикали, тим самим протидіючи оксидативному стресу — одному з головних патогенетичних механізмів розвитку СД і його ускладнень. Крім того, гліклазид підвищує периферичну чутливість тканин до інсуліну, покращує гематологічні показники і реологічні властивості крові, позитивно впливає на систему гемостазу і мікроциркуляції, запобігає розвитку діабетическої ретинопатії. Її антисклеротичний ефект пов'язують з угніченням адгезії і агрегації тромбоцитів, нормалізацією фібринолітичної активності ендотелію, проникності судинної стінки і запобіганням утворення мікротромбів [1, 11].

В дослідженні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) препарат гліклазид MR застосовувався в порівняльній оцінці ефективності стратегії інтенсивного контролю глікемії у хворих СД2 (середній досягнутий рівень HbA1c — 6,5%, $n=5569$) порівняно зі стандартним контролем глікемії

(середній досягнутий рівень HbA1c — 7,3%, $n=5571$). В групі інтенсивного контролю досягнуто достовірне суммарне зниження відносного ризику основних макро- і мікрососудистих ускладнень на 10%, мікронасудинних подій — на 14%, а також виникнення або прогресування нефропатії — на 21% при збереженні стабільної маси тіла [17].

В 2011 г. опубліковані результати спостережної програми DIAMOND (DIAMicRON MR in Daily practice) по оцінці ефективності і безпеки терапії пролонгованою формою гліклазиду в повсякденній клінічній практиці. В дослідженні були включені 394 пацієнта з незадовільним контролем СД2. Через 6 місяців лікування (в монотерапії у 30% або комбінації у 70% пацієнтів) цільовий рівень HbA1c < 7% досягнутий у 64,7% випадків, з них HbA1c < 6,5% — у 30,71%. Продемонстровано високу сахароснижальну ефективність і хорошу переносимість терапії з низьким ризиком гіпоглікемії і серйозних небажаних явищ. Крім того, відзначалося достовірне зниження маси тіла, рівня систолічного і діастолічного АД, зафіксовані нефропротективні ефекти [13].

Проведено всеукраїнське дослідження TARGET-CONTROL з метою оцінки можливості впровадження в щоденну клінічну практику і ефективності оригінального препарату гліклазид MR 60 мг відповідно до стратегії, застосованої в групі інтенсивного лікування в дослідженні ADVANCE [39]. Через 12 тижнів лікування відзначено достовірне зниження рівня HbA1c на 2,15%. Отримані дані показали, що застосування досліджуваного препарату в дозі 60 мг в режимі монотерапії з підвищенням дози в разі необхідності до 90-120 мг/добу дозволило досягти цільових значень глікемії, при цьому важливим умовою успішного лікування було дотримання рекомендованого протоколу [10].

Стоить зазначити, що в 2002 г. на базі відділення клінічної фармакології ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України» проведено аналіз клінічної ефективності і безпеки застосування препарату Диаглизид® (гліклазид, ВАТ «Фармак») в комплексній терапії у 60 пацієнтів з СД2 в порівнянні з оригінальним препаратом гліклазиду (Les Laboratoires

Servier). Анализ полученных данных продемонстрировал выраженную гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинального препарата, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей гликемии и глюкозурии у пациентов [5, 6, 8].

Таким образом, благодаря комплексным положительным качествам гликлазида в отношении коррекции углеводного обмена, уменьшения проявлений оксидативного стресса и снижения риска развития микро- и макрососудистых нарушений его применение в терапии пациентов с СД2 остается актуальным.

Цель и задачи исследования

Главной **целью** настоящего исследования являлась оценка эффективности и качества лечения больных СД2 из различных регионов Украины, которые применяли препарат Диаглизид® MR в виде монотерапии или в сочетании с метформином, на фоне или без сопутствующей гиполипидемической терапии.

Методы и дизайн исследования

Работа осуществляется в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных с СД2, частью которого является открытая наблюдательная программа DiaДЕЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість), координируемая сотрудниками отделения клинической фармакологии и возрастной эндокринологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (ИЭОВ) с 2015 г. Все больные были уведомлены о целях исследования и подписывали форму информированного согласия на участие в программе. Исследование пациентов, назначение Диаглизид MR и последующее наблюдение проводилось ведущими эндокринологами регионов Украины.

Далее представлены результаты обследований пациентов, проведенных на момент включения в исследование (визит 1) и через 3 месяца терапии Диаглизидом MR (визит 3). Наблюдение участников программы для оценки степени сердечно-сосудистого риска при длительном применении Диаглизид MR продолжается по настоящее время.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте свыше 40 лет, страдающие СД2, с исходным уровнем $HbA1c \geq 7,0\%$. Критерии исключения: наличие активных воспалительных процессов, повышенных показателей АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ раза, артериальная гипертензия, обусловленная вторичными причинами (патология надпочечников, почек, почечных артерий).

Препарат Диаглизид® MR назначался пациентам в дозах от 30 мг/сутки до 120 мг/сутки в зависимости от исходного уровня гликемии.

Первичное обследование пациентов включало: фиксацию возраста, пола, сбор анамнеза (длительность СД, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, предшествующее лечение). Антропометрические характеристики включали рост, массу тела, окружности талии и бедер и их соотношение (ОТ/ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ). Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), оценивали биохимические показатели: уровни $HbA1c$, гликемии натощак, концентрацию креатинина, активность АЛТ, АСТ, показатели липидного профиля сыворотки крови: концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), фракций липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП).

Повторные обследования проводились через 1 и 3 месяца после первого визита. При необходимости проводили коррекцию дозы Диаглизид MR, не изменяя режима приема назначенных ранее препаратов различных групп.

Оценку эффективности лечения Диаглизидом MR проводили согласно следующим критериям:

- состояние компенсации углеводного обмена: гликемия натощак, $HbA1c$;
- количество пациентов разных групп, достигших целевых уровней $HbA1c$ и гликемии согласно существующим мировым стандартам лечения СД;
- частота случаев недостижения целевых уровней $HbA1c$, обусловивших повышение дозы Диаглизид MR;
- частота развития гипогликемии;
- динамика показателей массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ, уровня артериального давления;
- динамика показателей липидного спектра сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета анализа «Excel, описательная статистика». Для проведения сравнения показателей между группами результаты выражали как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$); для общей характеристики групп пациентов использовали стандартное отклонение ($\pm \sigma$). Нормальность распределения полученных результатов проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика больных, принявших участие в исследовании. В первичном обследовании приняли участие 605 больных СД2 (382 женщины и 223 мужчины) из 4 регионов Украины: Центрального (Киевская, Сумская, Житомирская, Винницкая, Полтавская, Хмельницкая области), Восточного (Харьковская, Днепропетровская области), Западного (Львовская, Ивано-Франковская, Тернопольская, Черновицкая, Закарпатская области), Южного (Одесская, Херсонская области).

Через 3 месяца после первого визита количество участников сократилось на 76 человек: 40 человек по разным причинам не явились на повторное обследование, у 36 пациентов не было данных о показателе HbA1c на момент 3-го визита. Таким образом, проведен анализ данных 529 больных (335 женщин и 194 мужчины), которые прошли все надлежащие процедуры (табл. 1).

На момент первичного обследования средний возраст больных составил $64,3 \pm 9,6$ года, ИМТ — $30,2 \pm 4,9$ кг/м², гликемия натощак — $10,2 \pm 2,6$ ммоль/л, HbA1c — $8,9 \pm 1,4\%$ ($M \pm \sigma$).

Средний возраст в группе женщин превышал таковой у мужчин ($p < 0,05$); также наблюдалась естественная разница в росте, массе тела ($p < 0,05$). Других существенных различий между показателями в группах пациентов разного пола не было. Для всех показателей медиана была близкой к среднему значению, что указывает на нормальное распределение рядов данных.

По длительности заболевания пациентов разделили на периоды: впервые выявленный СД2, менее 1 года, от 1 года до 5 лет, от

Таблица 1. Общая характеристика больных СД2 из разных регионов Украины, принявших участие в исследовании

Показатель	Статистический показатель	Группа больных		
		Общая (n=529)	Мужчины (n=194)	Женщины (n=335)
Возраст, года	Среднее	64,3	61,6	65,8 *
	Стандартная ошибка	$\pm 0,44$	$\pm 0,76$	$\pm 0,5$
	Медиана	64	62	66
	Станд. отклонение	$\pm 9,6$	$\pm 10,1$	$\pm 9,09$
	Минимум	40	40	42
	Максимум	87	86	87
Масса тела, кг	Среднее	84,2	89,1	81,4 *
	Стандартная ошибка	$\pm 0,7$	$\pm 1,1$	$\pm 0,8$
	Медиана	83	88,5	80
	Станд. отклонение	$\pm 14,5$	$\pm 14,8$	$\pm 13,0$
	Минимум	54	55	54
	Максимум	140	140	136
ИМТ, кг/м ²	Среднее	30,2	29,2	30,7
	Стандартная ошибка	$\pm 0,23$	$\pm 0,35$	$\pm 0,29$
	Медиана	29,4	28,7	29,8
	Станд. отклонение	$\pm 4,9$	$\pm 4,63$	$\pm 5,03$
	Минимум	18,9	19,5	18,9
	Максимум	51,6	44,6	51,6
HbA1c, %	Среднее	8,89	8,83	8,92
	Стандартная ошибка	$\pm 0,06$	$\pm 0,10$	$\pm 0,07$
	Медиана	8,7	8,62	8,82
	Станд. отклонение	$\pm 1,37$	$\pm 1,33$	$\pm 1,40$
	Минимум	7,1	7,1	7,1
	Максимум	15	15	14,3
Гликемия натощак, ммоль/л	Среднее	10,21	10,26	10,19
	Стандартная ошибка	$\pm 0,11$	$\pm 0,20$	$\pm 0,13$
	Медиана	9,75	9,95	9,8
	Станд. отклонение	$\pm 2,57$	$\pm 2,71$	$\pm 2,52$
	Минимум	3,7	5,6	3,7
	Максимум	22	20	22
САД, мм рт. ст.	Среднее	143,7	142,0	144,0
	Стандартная ошибка	$\pm 0,7$	$\pm 1,2$	$\pm 0,88$
	Медиана	142	141	143
	Станд. отклонение	$\pm 15,5$	$\pm 15,5$	$\pm 15,4$
	Минимум	90	110	90
	Максимум	200	200	200
ДАД, мм рт. ст.	Среднее	87,6	86,1	88,6
	Стандартная ошибка	$\pm 0,4$	$\pm 0,79$	$\pm 0,54$
	Медиана	87	86	89
	Станд. отклонение	$\pm 9,9$	$\pm 10,5$	$\pm 9,5$
	Минимум	40	40	60
	Максимум	120	120	120

Примечание: * — достоверное различие показателей между группами мужчин и женщин ($p < 0,05$).



Рис. 1. Распределение участников исследования по длительности СД2 и по показателю индекса массы тела.

5 до 10 лет, более 10 лет (рис. 1). Отметим, что немалую часть пациентов (58%) составили лица с небольшой длительностью заболевания: впервые выявленный СД2 (19%), менее 1 года (14%) и до 5 лет (25%).

По показателю индекса массы тела (ИМТ) пациентов распределили следующим образом: 56,9% имели нормальную или избыточную массу тела (18,5-29,9 кг/м²), остальные 43,1% страдали ожирением различной степени (ИМТ ≥ 30 кг/м², рис. 1). Не выявлено существенных различий в показателях длительности заболевания и ИМТ между лицами разного пола.

По состоянию компенсации углеводного обмена не отмечено достоверной разницы между группами пациентов из разных регионов (табл. 2). На момент включения у всех больных уровень HbA1c составил ≥ 7% (по условиям включения). У 7 (1,3%) обследуемых гликемия натощак установлена на уровне ≤ 6,1 ммоль/л, у 78 (14,7%) — в пределах 6,2-7,8 ммоль/л, у остальных 85% — ≥ 7,9 ммоль/л.

Таблица 2. Исходные показатели углеводного обмена у пациентов из разных регионов Украины (n=529)

Показатель	Статистич. показатель	Регион			
		Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
HbA1c, %	M±σ	8,81 ±1,35	8,74±1,14	8,91±1,55	8,83±1,74
	±m	±0,08	±0,11	±0,14	±0,23
	Медиана	8,6	8,6	8,7	8,1
	Минимум	7,0	7,0	7,0	7,0
	Максимум	14,1	12,8	14,3	15
Гликемия натощак, ммоль/л	M±σ	10,22±2,65	9,94±2,03	10,11±2,89	10,21 ±2,7
	±m	±0,16	±0,17	±0,25	±0,35
	Медиана	9,7	10	9,8	9,9
	Минимум	3,7	5,6	4,9	5,6
	Максимум	22	17,2	20	17,64

Сопутствующие заболевания и осложнения СД2 (табл. 3). По данным анамнеза макрососудистая патология (стенокардия напряжения, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) зафиксирована у 188 (35,5%) пациентов, микрососудистая — у 269 (50,8%). Диабетическая полинейропатия диагностирована в 59,2% случаев, диабетическая ретинопатия — в 39,1%, нефропатия — в 11,7%. Комплексное нейрососудистое осложнение в виде синдрома диабетической стопы установлено в 6,2% случаев. Аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных сосудов или сосудов нижних конечностей до включения в исследование было проведено у 5 (0,9%) пациентов. У большинства обследованных имели место одновременно два и более видов осложнений.

Большинство осложнений в группах больных по регионам встречались с близкой частотой. Можно отметить большую частоту у больных из Западного региона таких осложнений, как диабетическая полинейропатия (78,3%), ретинопатия (64,3%), нефропатия (27,9%), синдром диабетической стопы (8,5%), а также полинейропатии у больных из Южного региона (63,3%).

Пероральная сахароснижающая и сопутствующая терапия. На момент включения в исследование метформин принимали 328 (62,0%) пациентов, ДПП-4 — 24 (4,5%),

Таблица 3. Структура сопутствующих заболеваний у больных СД2 (n=529)

Диагностированные осложнения		Общая группа (n=529)	Регион			
			Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
Макрососудистые	ОНМК	n 44	20	9	13	2
		% 8,4	7,7	9,2	11,6	3,3
	Стенокардия напряжения	n 110	55	20	22	13
		% 20,8	21,4	19,8	20,1	23,3
	Инфаркт миокарда	n 34	13	7	9	5
		% 6,4	5,2	6,9	7,7	8,3
Микрососудистые	Стентирование	n 5	5	0	0	0
		% 0,9	1,9	0	0	0
	Ретинопатия	n 207	72	40	72	23
		% 39,1	27,7	38,9	64,3	41,7
	Нефропатия	n 62	11	10	34	7
		% 11,7	4,2	9,9	27,9	13,3
Полинейропатия		n 313	135	54	88	36
		% 59,2	52,3	52,7	78,3	63,9
Синдром диабетической стопы		n 33	14	7	9	3
		% 6,2	5,6	6,9	8,5	6,7

агонисты рецепторов ГПП-1 — 4 (0,7%) и иНГКТ-2 — 4 (0,7%) (табл. 4).

Гиполипидемическую терапию исходно получали 74% включенных в исследование (статины — 68%, фибраты — 6%). На момент 1-го визита гипертриглицеридемия отмечена у 56% больных, гиперхолестеринемия — у 45,5%. Дислипидемия является одним из метаболических нарушений, характерных для СД2, поэтому данный критерий весьма важен для оценки эффективности последующей терапии.

Гипотензивные средства принимали 69% всех обследуемых, что не всегда способствовало достижению целевых уровней АД. На первом визите у 66% больных зафиксировано САД>140 мм рт. ст. и у 90% — ДАД>80 мм рт. ст., при этом разницы в показателях в группах мужчин и женщин не наблюдалось.

Таблица 4. Исходная терапия у пациентов, включенных в исследование

Препараты		Общая группа (n=529)	Регион Украины			
			Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
Метформин	n	328	171	58	69	30
	%	62%	66%	56,9%	61,6%	53,6%
иДПП-4	n	22	20	0	2	0
	%	4%	7,7%	0	1,8%	0
иНГКТ-2	n	4	4	0	0	0
	%	0,7%	1,5%	0	0	0
Агонисты ГПП-1	n	4	4	0	0	0
	%	0,7%	1,5%	0	0	0
Статины	n	361	164	73	78	44
	%	68%	63%	71,5%	69,6%	78%
Фибраты	n	34	17	3	6	8
	%	6%	6,5%	2,9%	5,3%	14,3%
Гипотензивная терапия	n	363	185	73	77	36
	%	68,6%	71%	71,5%	68,7%	64,3%

Примечание: n — количество назначений; % — от количества больных в группе.

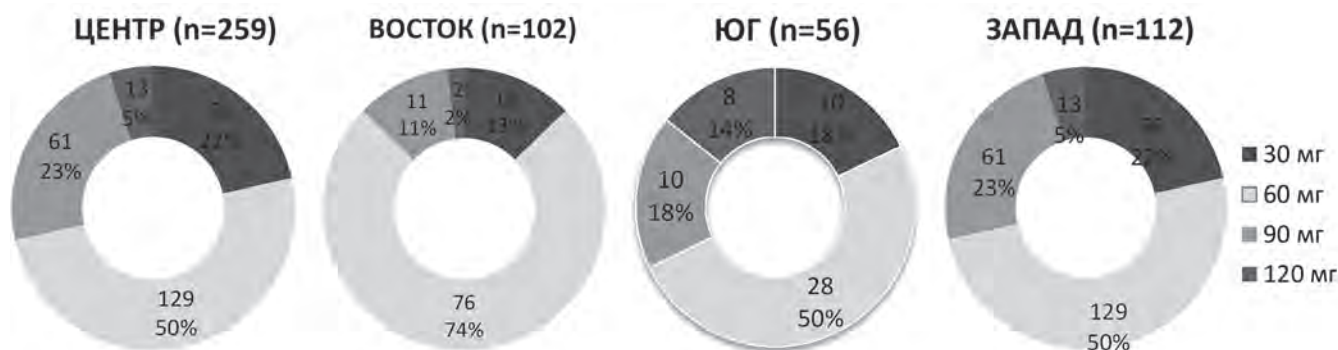


Рис. 2. Структура назначений суточных доз Диаглизид MR пациентам из разных регионов Украины во время первого визита.

Особенности назначения Диаглизид MR.

Препарат назначался всем участникам исследования в зависимости от индивидуальных характеристик нарушения углеводного обмена. По всем регионам Украины наиболее часто использовали дозу 60 мг/сутки (рис. 2).

В соответствии с дизайном исследования в процессе лечения (во время 2-го визита, проходившего через 1 месяц от момента включения пациента), суточная доза Диаглизид MR, назначенная на 1-м визите, корректировалась в случае неудовлетворительного контроля гликемии (рис. 3).

Динамика антропометрических показателей и АД. Через 3 месяца приема Диаглизид MR у пациентов общей группы, а также в группах по регионам не выявлено статистически значимых изменений антропометрических параметров. В то же время в общей группе отмечено достоверное снижение показателей САД и ДАД в среднем на $10,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. и на $5,9 \pm 0,25$ мм рт. ст. соответственно. Наи-

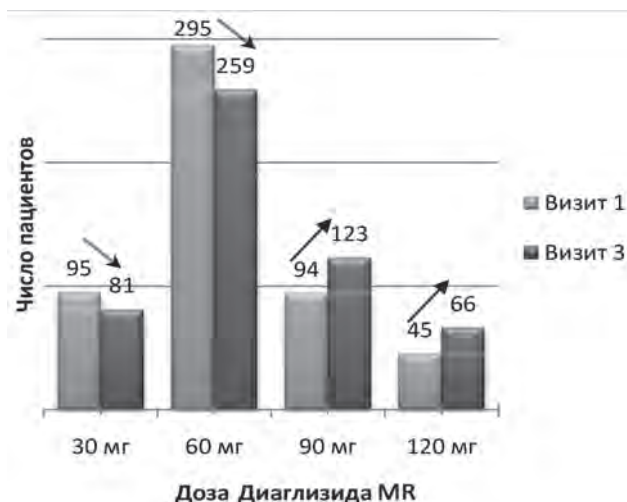


Рис. 3. Коррекция дозы Диаглизид® MR в процессе лечения пациентов с СД2 в случае неудовлетворительного контроля гликемии.

более выраженная положительная динамика отмечена в Западном и Южном регионах ($13 \pm 1,35$ мм рт. ст. и $7,4 \pm 0,41$ мм рт. ст. соответственно), что не было связано с частотой приема гипотензивной терапии, которая в указанных регионах не отличалась от таковой в восточных и центральных областях.

Динамика показателей углеводного обмена. Важнейшими критериями эффективности противодиабетической терапии являются снижение гликемии и уровня HbA1c. Через 3 месяца терапии у пациентов общей группы ($n=529$) достигнуто снижение показателя HbA1c на $1,3 \pm 0,05\%$, что составляет 14,7% от исходного ($p < 0,001$). Концентрация глюкозы в крови натощак снизилась на $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л, или на 32,6% от исходной ($p < 0,001$) (рис. 4).

Ввиду малого количества пациентов, принимавших дополнительную сахароснижающую терапию (идПП-4, агонисты ГПП-1, иНГКТ-2), не удалось сформировать группы, достаточные для проведения анализа динамики гликемии и уровня HbA1c. Для корректного выявления сахароснижающего эффекта Диаглизида MR в виде монотерапии или в сочетании с метформином, статинами или фибратами данные этих пациентов не были включены в анализ.

Следует подчеркнуть, что за время наблюдения не отмечено эпизодов гипогликемии, за исключением одного сообщения о симптоматической гипогликемии, не подтвержденной измерением глюкозы в крови.

Полученные результаты снижения уровня HbA1c (на 1,3%) сопоставимы с данными международного исследования ADVANCE, в котором при помощи стратегии интенсивной сахароснижающей терапии с использованием гли-

клазида MR было достигнуто снижение уровня HbA1c на 0,9-1,0% [17]. В украинских исследованиях TARGET-CONTROL и «Диагональ» также удалось добиться существенного снижения HbA1c (на 1,87-2,32% в группах больных с различной исходной терапией) при условии частого контроля гликемии (каждые 2-4 недели) и титрации дозы гликлазида MR до максимально возможной — 90-120 мг [10].

Липидный спектр. Через 3 месяца терапии Диаглизидом MR в общей группе наблюдались благоприятные изменения показателей липидного спектра сыворотки крови. Так, отмечено достоверное снижение уровня ТГ на $0,6 \pm 0,03$ ммоль/л (с $2,2 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,6 \pm 0,07$ ммоль/л, или на 27% от исходного уровня) и концентрации ОХС на $1,7 \pm 0,02$ ммоль/л (с $6,8 \pm 0,09$ ммоль/л до $5,1 \pm 0,06$ ммоль/л, или на 25%, $p < 0,001$). Достоверные изменения содержания антиатерогенной фракции ЛПВП в сыворотке крови отмечены у больных из Южного региона, где частота применения статинов была самой высокой (78% больных).

Данные изменения у пациентов, ранее принимавших липидокорректирующую терапию без должного эффекта, могут быть опосредованы снижением концентрации глюкозы в сыворотке крови, ведущим к уменьшению степени гликирования белков липидтранспортного комплекса, в частности протеина, переносящего холестерин.

Эффективность комбинированной сахароснижающей и сопутствующей терапии. Для сравнения эффективности различных схем терапии Диаглизидом MR (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами) всех участников исследования разделили на 4 группы согласно виду терапии: 1-я группа — монотерапия гликлазидом, 2-я — комбинация гликлазида с метформином, 3-я — комбинация гликлазида со статинами/фибратами, 4-я — комбинация гликлазида с метформином и статинами/фибратами (табл. 5).

Через 3 месяца лечения наблюдалось существенное снижение уровня HbA1c (на 14-16%) и гликемии натощак (более чем на 30%), при этом величина их снижения по отношению к исходному уровню (Δ) во всех группах была практически одинаковой. Достоверных изменений антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) не наблюдалось.

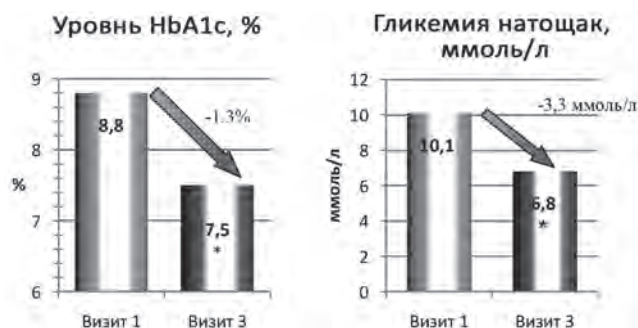


Рис. 4. Динамика показателей HbA1c и гликемии натощак на фоне терапии Диаглизидом MR в течение 3 месяцев:

* — различие достоверно ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Динаміка змін клініко-лабораторних показників в групах пацієнтів, отримувалих Діаглізид® MR в якості монотерапії, в комбінації з метформином і статинами/фібратами (n=502, M±m)

Група	Візит №	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	HbA1c, %	Глікемія натощак, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ОХС, ммоль/л
1 — Діаглізид® MR монотерапія (n=78)	Візит 1	140,6 ±1,6	85,5 ±1,0	9,00 ±0,06	10,22 ±0,3	1,89 ±0,14	5,37 ±0,13
	Візит 3	130,9 ±0,9 *	80,9 ±0,7*	7,60 ±0,09*	7,03 ±0,11*	1,56 ±0,10*	4,90 ±0,13*
	Δ	-9,7	-4,6	-1,4	-3,2	-0,33	-0,47
	Δ%	-6,9%	-5,4%	-15,5%	-31,3%	-16,5%	-8,9%
2 — Діаглізид® MR+ метформин (n=91)	Візит 1	141,8 ±1,5	86,6 ±1,1	8,78 ±0,12	10,03 ±0,2	1,77 ±0,12	5,45 ±0,11
	Візит 3	133,1 ±1,0*	81,9 ±0,7*	7,57 ±0,09*	7,02 ±0,11*	1,47 ±0,11*	4,96 ±0,09*
	Δ	-8,7	-4,7	-1,15	-3,27	-0,3	-0,49
	Δ%	-6,1%	-5,3%	-13,8%	-31,6%	-16,9%	-9,0%
3 — Діаглізид® MR+ статины (n=124)	Візит 1	146,4 ±1,0	89,1 ±0,6	8,82 ±0,09	10,2 ±0,15	2,05 ±0,12	6,07 ±0,08
	Візит 3	132,9 ±0,8*	81,5 ±0,6*	7,38 ±0,07*	6,86 ±0,10*	1,68 ±0,10*	5,18 ±0,08*
	Δ	-13,5	-7,6	1,44	-3,34	-0,37	-0,99
	Δ%	-9,2%	-8,5%	-16,3%	-32,7%	-18,5%	-16,5%
4 — Діаглізид® MR+ метформин+ статины (n=236)	Візит 1	146,4 ±1,0	89,0 ±0,6	8,82 ±0,09	10,2 ±0,05	2,00 ±0,07	6,08 ±0,08
	Візит 3	135,7 ±0,7*	83,0 ±0,5*	7,54 ±0,06*	7,04 ±0,07*	1,58 ±0,05*	5,19 ±0,06*
	Δ	-10,7	-7,0	1,28	-3,16	-0,42	-0,89
	Δ%	-7,3%	-7,9%	-14,5%	-35,9%	-21,0%	-15,8%

Примечание: * — достоверное отличие от исходного показателя ($p < 0,05$); Δ (%) — изменение среднего показателя за время терапии (абсолютная величина, % от исходного уровня).

Существенное улучшение состояния углеводного обмена способствовало одновременному уменьшению влияния факторов атерогенеза, что проявилось в изменениях артериального давления и липидного спектра крови, особенно выраженных в группах больных, принимавших статины.

Наблюдаемое уменьшение уровня артериального давления (САД и ДАД) в двух группах пациентов, получавших статины, составило: в 3-й группе — 13,5 мм рт. ст. и 7,6 мм рт. ст. соответственно (или 9,2% и 8,5%), в 4-й — 10,7 мм рт. ст. и 7,0 мм рт. ст. (или 7,3% и 7,9%). В то же время в 1-й и 2-й группах данные показатели снижались лишь на 5-6%, несмотря на сопоставимую частоту применения антигипертензивных препаратов.

Динамика снижения концентрации ТГ и ОХС в сыворотке крови в группах пациентов на момент 3-го визита была неодинаковой. Так, в 1-й и 2-й группах средний уровень ТГ снизился на 16,5% и 16,9%, ОХС — на 8,9%

и 9%, а в 3-й и 4-й группах больных, получавших гиполипидемическую терапию, наблюдались более значительные изменения показателей липидного спектра — ТГ на 18,5% и 21%, ОХС на 16,5% и 15,8% соответственно. Как отмечено выше, данные изменения могли повлиять на среднее значение липидных показателей в общей группе пациентов.

Представляет интерес группа из 96 пациентов с **впервые установленным СД2** («drug naïve»). Из пациентов данной группы монотерапия Діаглізидом MR была впервые назначена 46 больным (31 женщина и 15 мужчин), из них 10 человек принимали препарат в дозе 30 мг, 29-60 мг и 7-90 мг и 120 мг. Комбинацию Діаглізид® MR с метформином рекомендовано 50 пациентам (31 женщина и 19 мужчин): 30 мг принимали 8 обследованных, 60 мг — 29, 90 мг и 120 мг — 13 человек. Во время 2-го визита пациентам проводилась коррекция дозы Діаглізида MR (табл. 6),

Через 3 месяца лечения целевого уровня HbA1c ≤ 7% достигли 17 (34%) пациентов

Таблица 6. Показатели углеводного обмена в группах пациентов с впервые выявленным СД2, которым впервые назначена монотерапия Диаглизидом MR или комбинированная терапия Диаглизидом MR и метформином ($M \pm m$)

	Комбинация Диаглизида MR с метформином (n=50)		Монотерапия Диаглизидом MR (n=46)	
	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л
Визит 1	9,34±0,23	10,95±0,38	9,15±0,19	10,97±0,44
Визит 3	7,65±0,15 *	6,98±0,14 *	7,59±0,14 *	6,81±0,16 *
Δ	-1,69	-3,97	-1,56**	-4,16
Δ%	-19%	-36,2%	-17% **	-37,9%

Примечание: Δ% — изменение среднего показателя за время терапии (абсолютная величина; % от исходного уровня);

* — достоверная разница с исходным показателем ($p < 0,05$);

** — достоверная разница с показателем группы комбинированной терапии ($p < 0,05$).

подгруппы на комбинированной терапии и 15 (33%) — на монотерапии Диаглизидом MR, что выше, чем наблюдалось в общей группе (21%). Высокие значения HbA1c (выше 9%) зафиксированы соответственно у 5 (10%) и 4 (9%) пациентов этих подгрупп.

Таким образом, обнаружен более выраженный эффект монотерапии Диаглизидом MR в отношении снижения уровня HbA1c в подгруппе впервые выявленных больных ($\Delta = 1,56 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) в сравнении с результатом в общей группе ($\Delta = 1,4 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 15,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Аналогичный результат получен от применения комбинированной терапии Диаглизидом MR с метформином: у впервые выявленных пациентов отмечено более значительное снижение показателя HbA1c ($\Delta = 1,69 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) по сравнению с таковым у лиц общей группы, получавших аналогичную терапию ($\Delta = 1,15 \pm 0,04\%$; $\Delta\% = 13,8 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Достоверной разницы в степени изменения гликемии натощак между рассмотренными группами не выявлено, возможно, из-за влияния различных немодифицируемых факторов.

По результатам сравнительного анализа снижения уровня HbA1c между подгруппами впервые выявленных больных, принимавших Диаглизид® MR или Диаглизид® MR с метформином (табл. 6), величина Δ% составила соответственно $17 \pm 0,3\%$ и $19 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), т.е. у данной категории пациентов прием метформина способствовал дополнительному

снижению уровня HbA1c. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что лечение СД2 на ранних стадиях с применением гликлазида, метформина, пиоглитазона оказывалось более эффективным, чем у больных, ранее принимавших противодиабетическую терапию [16, 19, 36].

Проанализированы показатели в группе пациентов, которым за время наблюдения не удалось достичь целевых уровней HbA1c. В группу лиц, у которых на момент 3-го визита зафиксирован уровень HbA1c $\geq 9\%$, включено 9 мужчин и 27 женщин с различной продолжительностью СД (до 5 лет — 21 пациент, 5-10 лет — 8, более 10 лет — 7); большинство из них страдали артериальной гипертензией (АД выше 140/80 мм рт. ст.), в связи с чем использовали гипотензивную терапию ($n=24$); одновременно с применением преимущественно комбинированной терапии Диаглизидом MR и метформином ($n=21$) использовали липидокорректирующие препараты ($n=23$). На момент начала исследования в указанной группе пациентов отмечались высокие показатели HbA1c, в среднем $11,36 \pm 0,25\%$ (9,4-14,3%), однако через 3 месяца он снизился до $9,58 \pm 0,09\%$ (9,0-10,8%, $p < 0,05$). Изначально высокий средний уровень ТГ ($2,39 \pm 0,32$ ммоль/л) после лечения снизился до целевого $1,69 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также достоверно снизились показатели гликемии натощак ($\Delta = 4,4 \pm 0,05$ ммоль/л), САД, ДАД, уменьшились уровни ОХС, ЛПНП, повысился — ЛПВП ($p < 0,05$). Получена положительная динамика показателей в данной подгруппе больных, однако это не оправдывает поддержание высоких концентраций глюкозы в крови длительное время, проявляющих, как известно, токсические свойства.

Основной причиной отсутствия достижения адекватного гликемического контроля в данной группе пациентов можно полагать то, что при показателе HbA1c $\geq 9\%$, согласно современным консенсусам, рекомендовано переводить больного на инсулинотерапию. Назначение ПСС в таких случаях недостаточно эффективно, что и подтвердили полученные результаты. Кроме того, первоначально применяемые дозы Диаглизида MR были очевидно неадекватными. Например, одному из пациентов с уровнем HbA1c 11,2% и гли-

кемией натошак 12,5 ммоль/л была назначена доза Диаглизида MR 30 мг (в сочетании с метформином). В целом распределение доз в данной группе было следующим: дозу 30 мг изначально получили 3 пациента, 60 мг — 16, 90 мг — 11, 120 мг — 6. На момент 3-го визита дозу 30 мг продолжали получать 3 человека, 60 мг — 13, 90 мг — 12, 120 мг — 9. Таким образом, назначение и последующая коррекция дозы Диаглизида MR не обеспечили нормализации гликемии пациентов данной группы в связи с неправильным подходом к лечению: «клинической инертностью» и отсутствием адекватной титрации дозы сахароснижающих препаратов.

Исследование биоэквивалентности. Основным критерием качества генерических препаратов является биоэквивалентность применяемым аналогам на основе того же действующего вещества, в данном случае гликлазида.

В 2013 году на базе Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета (Харьков) проведено сравнительное рандомизированное перекрестное с двумя периодами и двумя последовательностями исследование по изучению биоэквивалентности при однократном приеме натошак здоровыми добровольцами разовой дозы тестируемого и референтного препаратов. В качестве препарата сравнения использовали оригинальный препарат гликлазид MR (60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, Les Laboratoires Servier) [9]. Субъектами исследования были 24 здоровых добровольца обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет в каждом исследовании (проведенном натошак и на фоне приема пищи). Исследование проведено в соответствии с протоколом клинического исследования (код FM-GLS).

Для оценки биоэквивалентности используется метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений максимальной концентрации исследуемой субстанции в плазме крови ($C_{\max}$, нг/мл) и площади под фармакокинетической кривой, построенной за время наблюдения t (AUC_{0-t} , нг·ч/мл). Препараты считаются биоэквивалентными, если доверительные интервалы для отношения средних значений $C_{\max}$ и AUC_{0-t} находятся в пределах $0,8000 \div 1,2500$ ($80,00 \div 125,00\%$).

Результаты тестирования натошак показали, что границы 90% доверительных интервалов для отношения средних значений параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} для тестируемого и референтного препаратов составили соответственно $107,26 \div 116,40\%$ и $100,52 \div 106,13\%$. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности $80,00 \div 125,00\%$ для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} . На фоне приема пищи границы 90% доверительных интервалов составили соответственно $94,45 \div 107,33\%$ и $95,24 \div 103,22\%$. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности $80,00 \div 125,00\%$ для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} (рис. 5).

Результаты анализа основных фармакокинетических параметров (скорости всасывания и элиминации субстанции, максимальной концентрации — $C_{\max}$), времени достижения максимума ($T_{\max}$), периода полувыведения ($t_{1/2}$), константы элиминации (K_{el}), площадей под кривой (AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) показали близкие значения данных параметров для исследуемого препарата Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак») и референтного оригинально-

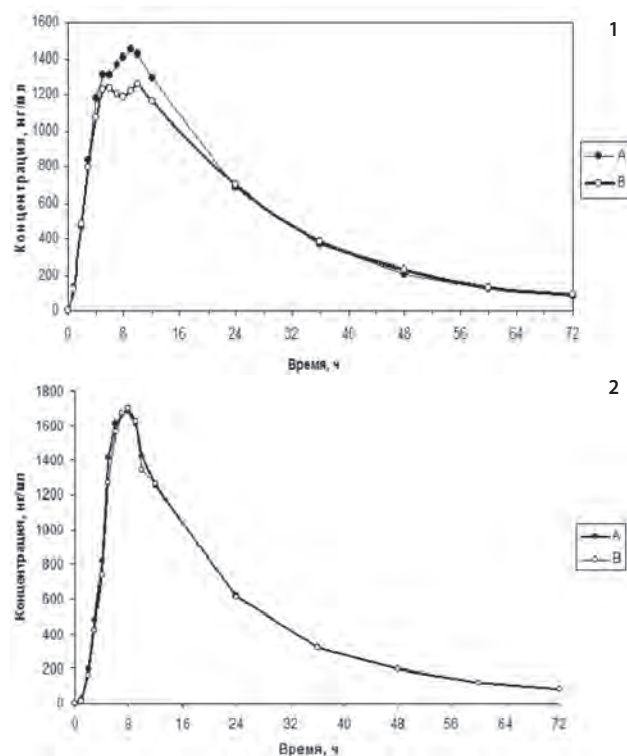


Рис. 5. Кривые зависимости «концентрация-время» в сыроворотке крови добровольцев после однократного перорального приема натошак тестируемого препарата Диаглизид® MR 60 мг (кривая А) и референтного оригинального препарата гликлазид MR 60 мг (кривая В), средние арифметические, $n=24$: 1 — натошак; 2 — на фоне приема пищи.

го препарата гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (Les Laboratories Servier). Это позволило сделать вывод о биоэквивалентности этих препаратов. Препараты были сравнимы по переносимости.

Фармакоэкономический анализ. С помощью специализированной аналитической программы PharmXplorer/Фармстандарт компании Proxima Research были проведены расчеты, касающиеся экономической доступности Диаглизида MR, исходя из его розничной стоимости в Украине на август 2016 г., при длительном использовании для лечения СД2 в виде монотерапии или в сочетании с метформином (Диаформин® MR) по сравнению с зарубежными аналогами: гликлазид MR (Les Laboratories Servier), метформин XR (ООО «Такеда Украина»).

Результаты, представленные в таблицах 7 и 8, позволяют сравнить материальные затраты при различных схемах терапии, использующих отечественные и импортные препараты гликлазида и бигуанидов.

В таблицах использована величина DDD (defined daily dose, или установленная суточная доза) — это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. DDD — это единица измерения, и она не обязательно должна соответствовать рекомендуемой или назначаемой суточной дозе (prescribed daily dose — PDD), которая зависит от индивидуальных характеристик больного (возраста, массы тела и т.д.) и фармакокинетических особенностей препарата.

В случае монотерапии расходы на лечение одного пациента за год при приеме гликлазида MR в дозе 60 мг/сутки составят 1306,8 грн., в то время как затраты на лечение Диаглизидом MR — 979,2 грн. При использовании дозы 120 мг расходы соответственно возрастают вдвое (табл. 7).

Применение комбинированной терапии препаратами гликлазида в суточной дозе 60 мг с добавлением 2000 мг/сутки метформина при использовании комбинации зарубежных препаратов потребует расходов на одного пациента в год в размере 4885,2 грн., а в случае комбинации Диаглизид® MR и Диаформин® SR — 3042 грн. (табл. 8).

Экономия денежных средств при использовании комбинации отечественных противодиабетических препаратов Диаглизид® MR

Таблица 7. Стоимость лечения для одного пациента при использовании монотерапии гликлазидом MR в дозе 60 мг/сутки (грн.)

Препарат	Производитель	DDD*	Стоимость в месяц (DDD)	Стоимость в год (DDD)
Диаглизид® MR, 60 мг, № 30	ПАО «Фармак» (Украина)	2,72	81,6	979,2
гликлазид MR 60 мг, № 30	Les Laboratories Servier (Франция)	3,63	108,9	1306,8
Экономия на курсе				327,6

Примечание: * DDD — цена одной дозы лекарственного средства в одной упаковке.

Таблица 8. Стоимость лечения одного пациента при использовании комбинированной терапии гликлазидом MR (60 мг/сутки) и метформином (2000 мг/сутки) (грн.)

Препарат	Производитель	DDD*	Стоимость в месяц (DDD)	Стоимость в год (DDD)
Диаглизид® MR, 60 мг, № 30 в комбинации с Диаформин® SR, 1000 мг № 60	ПАО «Фармак»	8,45	253,5	3042
гликлазид MR, 60 мг в комбинации с метформин XR	Les Laboratories Servier, ООО «Такеда Украина»	13,57	407,1	4885,2
Экономия на курсе				1843

Примечание: * DDD — цена одной дозы лекарственного средства в одной упаковке.

и Диаформин® SR по сравнению с зарубежными препаратами составит почти 1843 грн. в год, которые могут быть использованы для продления медикаментозного лечения, приобретения средств контроля гликемии и т.п. Учитывая, что стоимость потребительской корзины в Украине составила 2546 грн. (данные на январь 2016 г.) при минимальной заработной плате 1450 грн., возможная экономия средств представляется существенным преимуществом отечественных препаратов.

Выводы

1. Результаты открытой обсервационной программы ДиаДЕЯ с участием 529 больных СД2 показали, что применение Диаглизида MR в течение 3 месяцев в виде монотерапии или комбинированной терапии с метформином позволило снизить уровень HbA1c на 1,3%, что сопоставимо с данными международных исследований. Для улуч-

- шения достигнутых результатов титрацию дозы гликлазида целесообразно проводить через 2 недели после начала терапии.
2. В группе из 96 пациентов с впервые выявленным СД2 обнаружен более выраженный эффект в отношении снижения уровня HbA1c, чем в общей группе участников программы, как от монотерапии Диаглизидом MR, так и от комбинированной терапии с метформином. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы.
 3. Анализ показателей в группе из 36 пациентов, у которых изначально и через 3 месяца лечения определялся высокий уровень HbA1c ($\geq 9\%$), позволил заключить, что для достижения целевых уровней HbA1c необходимо интенсифицировать терапию путем назначения максимальных доз Диаглизида MR и/или применения дополнительных сахароснижающих средств, включая инсулинотерапию.
 4. На основании результатов анализа фармакокинетических параметров подтверждено, что препарат Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак»), биоэквивалентен референтному препарату гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (Les Laboratoires Servier).
 5. Сравнительный анализ стоимости лечения на одного пациента в год показал значительную экономию денежных средств при использовании отечественных препаратов гликлазида и метформина по сравнению с оригинальными препаратами зарубежного производства.

Список использованной литературы

1. Боднар П.М. Проблеми терапії цукрового діабету II типу // Intern. J. Endocrinol. — 2005. — № 1. (Bodnar P.M. Problemy terapii tsukrovoho diabetu II typu // Intern. J. Endocrinol. — 2005. — № 1).
2. Власенко М.В. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии / News Med. Pharm. — 2008 (6). — С. 30-36. (Vlasenko M.V. Effektivnaia farmakoterapiia v endokrynolohii / News Med. Pharm. — 2008. — № 6. — С. 30-36).
3. Корпачев В.В. Вопросы безопасности терапии // Здоров'я України. — 2012. — № 4. — С. 42-44. (Korpachev V.V. Voprosy bezopasnosty terapiu // Zdorov'ia Ukrainy. — 2012. — № 4. — С. 42-44).
4. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия — К.: РИА «Триумф», 2001. — 454 с. (Korpachev V.V. Insulyn i insulinoterapiia — K.: RYA «Tryumf», 2001. — 454 s.).
5. Корпачев В.В. и др. Руководство по клиническому изучению сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом. Методические рекомендации. — К.: Авиценна, 2005. — 96 с. (Korpachev V.V. y dr. Rukovodstvo po klinicheskomu izucheniiu sakharosnyzhaiushchyh lekarstvennyh sredstv u bolnyh saharnym diabetom. Metodycheskye rekomendatsyi. — K.: Avytsenna, 2005. — 96 s.).
6. Корпачев В.В. Калиевые каналы и механизм действия производных сульфонилмочевины // Укр. Мед. Часопис. — 2002. — № 3 (29), V/VI. — С. 16-22. (Korpachev V.V. Kalievye kanaly i mekhanizm deistviya proizvodnyh sulfonylmocheviny // Ukr. Med. Chasopys. — 2002. — № 3 (29), V/VI. — С. 16-22).
7. Корпачев В.В., Корпачева-Зинич О.В. Эволюция взглядов в диabetологии — К.: Книга-плюс, 2011. — 224 с. (Korpachev V.V., Korpacheva-Zynych O.V. Evoliutsiia vzgliadov v diabetologii — K.: Knyha-plus, 2011. — 224 s.).
8. Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Кушнарева Н. Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии // Эндокринология. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-253. (Korpacheva-Zynych O.V., Gurina N.M., Kushnareva N. Stariy znakomiy gliklazid: mesto v sovremennoi sakharosnyzhaiushchei terapii // Endokrynolohiia. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-253).
9. Михайленко О.Ю. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу з використанням представника групи препаратів сульфонілсечовини — гліклазиду сповільненого вивільнення виробництва ПАТ «Фармак» (м. Київ, Україна) / О.Ю.Михайленко//Міжнароднийендокринологічнийжурнал.—2015.— № 2. — С. 52-56.
10. Маньковский Б.Н. Эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного многоцентрового исследования «Диагональ» // Ліки України. — 2010. — № 10 (146). — С. 8-16. (Mankovskiy B.N. Effektivnost sakharosnyzhaiushchei terapii u patsientov s saharnym diabetom 2-h tipa: rezulytaty prospektivnoho mnohotsentrovoho yssledvanyia «Dyagonal» // Liky Ukrainy. — 2010. — № 10 (146). — С. 8-16).
11. Приступок О.М. Оксидантный стресс за наявності цукрового діабету // Укр. Мед. Часопис. — 2002. — № 3 (29). (Prystupuk O.M. Oksydantnyi stres za naiavnosti tsukrovoho diabetu // Ukr. Med. Chasopys. — 2002. — № 3 (29)).
12. Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень. Посібник для лікарів: Комплексна програма «Цукровий діабет» — К.: Книга-плюс, 2004. — 103 с. (Tronko M.D., Korpachev V.V. Osnovy klinichnoi farmakologii tsukrovoho diabetu ta ego uskladnen. Posibnyk dlia likariv: Kompleksna prohrama «Tsukrovyy diabet» — K.: Knyha-plus, 2004. — 103 s.).
13. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 90-96. (Shestakova M.V., Vykulova O.K. Rezulytaty otkrytoi nabliudatelnoi programmy DIAMOND // Sakharnyi diabet. — 2011. — № 3. — С. 90-96).
14. Akanuma Y., Kosaka K., Kanazawa Y., Kasuga M., Fukuda M., Aoki S. Long-term comparison of oral hypoglycemic agents in diabetic retinopathy. Gliclazide vs. other sulfonylureas // Diab. Res. Clin. Pract. — 1988. — Vol. 5 (2). — P. 81-90.
15. Baba S., Nakagawa S., Takebe K., Goto Y., Maezawa H., Takeda R., Sakamoto N., Fukui I. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes // Tohoku J. Exp. Med. — 1983. — Vol. 141. — P. 693-706.
16. Bolen S., Tseng E., Hutfless S., Segal J.B. et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016 Apr. Report No.: 16-EHC013-EF.
17. Chalmers J., Kengne A.P., Joshi R., Perkovic V., Patel A. New insights from ADVANCE // J. Hypertens. Suppl. — 2007. — Vol. 25 (1). — P. S23-30.
18. Cummings J., Mineo K., Levy R., Josephson R. A Review of the DIGAMIC Study: Intensive Insulin Therapy During and After Myocardial Infarctions in Diabetic Patients // Diab. Spectrum. — 1999. — Vol. 12 (2). — P. 84-88.
19. Erem C., Ozbaz H.M., Nuhoglu I., Deger O., Civan N., Ersoz H.O. Comparison of effects of gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed uncontrolled type 2 diabetes mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. Diab. — 2014. — Vol. 122 (5). — P. 295-302.
20. Esposito K., Chiodini P., Bellastella G., Maiorino M.I., Guigliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight

- classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78,945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14 (3). — P. 228-233.
21. Florez J.C. Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Implications for Therapy // *J. Diab. Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 3 (4). — P. 690-696.
 22. Harrower A.D. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas // *J. Diab. Compl.* — 1994. — Vol. 8 (4). — P. 201-203.
 23. Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A., Lung T.W., Stevens R.J. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia.* — 2013. — 56 (5). — P. 973-984.
 24. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // *Metabolism.* — 2000. — 49 (Suppl 1). — p. 23-26.
 25. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // *Am. J. Ther.* — 2006. — № 13. — p. 134-140.
 26. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — № 86. — p. 247-253.
 27. Kilpelinen T.O. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes // *Physiol. Gen.* — 2007. — Vol. 31 (2). — P. 264-272.
 28. Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C., Jones P., Hayabuchi Y., Standen N.B., Ashcroft F.M. Gliclazide produces high-affinity block of K ATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44 (8). — P. 1019-1025.
 29. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R., Yu C., Ahuja T., Welton N.J., Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* — 2011. — Vol. 5 (1). — P. e35-48.
 30. Melville N.A. Sulfonylureas Show Higher Mortality Rates Than Metformin // June 29, 2012 www.medscape.com/viewarticle/766729
 31. Monami M., Balzi D., Lamanna C., Barchielli et al. Are sulfonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer related mortality // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2007. — № 23. — p. 479-484.
 32. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2006. — № 22. — p. 477-482.
 33. Inzucchi S.E., Bergensta R.M., Buse J.B. et al. 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) // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1364-1379.
 34. Inzucchi S.E., Bergensta R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 140-149.
 35. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2560-2572.
 36. Raz I. Guideline Approach to Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (Suppl 2). — P. S139-S144.
 37. Salanitro A.H., Osborne C.Y., Schnipper J.L., Roumie C.L., Labonville S., Johnson D.C., Neal E., Cawthon C., Businger A., Dalal A.K., Kripalani S. Effect of patient- and medication-related factors on inpatient medication reconciliation errors // *J. Gen. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 27 (8). — P. 924-932.
 38. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 34 (8). — P. 535-542.
 39. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53 (3). — P. 298-304.
 40. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction // *Metabolism.* — 2006. — № 55. — S16-S19.
 41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

(Надійшла до редакції 04.10.2016)

Пріоритетні аспекти цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу: проміжні результати першого всеукраїнського багатоцентрового дослідження ДіаДЕЯ (Дослідження проведено в рамках Всеукраїнського проекту для підвищення якості життя хворих на цукровий діабет 2-го типу)

О.В. Корпачева-Зінич¹, П.Ю. Лукашевич²,
М.М. Кушнарєва¹, Н.М. Гуріна¹, А.В. Ковальчук¹,
О.В. Прибила¹, К.А. Шишкань-Шишова¹,
В.В. Корпачев¹, К.В. Заліщук²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²ПАТ «Фармак»

Резюме. Мета дослідження: оцінка ефективності та якості лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із використанням препарату Діаглізид® MR у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном і гіполіпідемічною терапією. **Матеріали та методи.** Відкрита програма спостереження ДіаДЕЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість) здійснювалася в рамках Всеукраїнського проекту для підвищення якості життя хворих на ЦД 2-го типу. У дослідження було включено 605 хворих на ЦД2 із рівнем HbA1c $\geq 7,0\%$, без серйозної супутньої патології. Діаглізид® MR призначали пацієнтам у дозах від 30 мг/добу до 120 мг/добу. Повторні обстеження проводили через 1 і 3 місяці після першого візиту, дози препарату корегували за необхідності. Наприкінці дослідного періоду кількість учасників скоротилася до 529 хворих (335 жінок і 194 чоловіки). **Результати.** Через 3 місяці застосування Діаглізиду MR у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном і статинами в усіх групах пацієнтів на тлі стабільних антропометричних показників спостерігали суттєве поліпшення стану вуглеводного обміну — рівень HbA1c знизився на 1,3%. У 96 пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 зафіксовано ліпший гіпоглікемічний ефект ($\Delta = 1,56 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) порівняно з результатом у загальній групі ($\Delta = 1,4 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 15,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Антиатерогенний ефект терапії полягав у зниженні артеріального тиску та змінах ліпідного спектра крові, більш виражених на тлі приймання статинів. Враховуючи доведену фармакокінетичну біоеквівалентність оригінальним препаратам і результати порівняльного аналізу, можна стверджувати, що застосування вітчизняних препаратів гліклязиду та метформіну дозволить істотно заощадити кошти. **Висновки.** Показано

Оригінальні дослідження

високу ефективність застосування препарату Діаглізид® MR як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метформіном і гіполіпідемічними засобами щодо корекції показників вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, гліклазид, метформін, гіполіпідемічна терапія, ефективність.

Priority aspects of the glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the interim results of the first national multi-center study DiaDEYa (The study was conducted as part of the Ukrainian project to improve the quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus)

O.V. Korpacheva-Zinych¹, P.Y. Lukashevych²,
N.N. Kushnareva¹, N.M. Gurina¹, A.V. Kovalchuk¹,
O.V. Prybyla¹, K.A. Shyshkan-Shyshova¹, V.V. Korpachev¹,
K.V. Zalishchuk²

¹State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv, Ukraine

²Farmak Joint-Stock Company

Abstract. Objective: To evaluate the efficacy and quality of care of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using monotherapy with Diaglizid® MR or combination Diaglizid® MR with metformin and a lipid-lowering therapy. **Materials and methods.** Open observation program «DiaDEYa» (Diaglizid® MR: Dostupnist, Efektivnist, Yakist) is a part of the Ukrainian project to improve the quality of T2DM patients' life. Initially 605 T2DM patients with baseline HbA1c $\geq 7.0\%$, without serious comorbidity had been included in the study. The patients took treatment Diaglizid® MR had been provided at the doses of 30-120 mg/day. Scheduled assesment had been performed in 1 and 3 months after the first visit; if necessary, doses of the drug were adjusted. By the end of the study the number of participants reduced to 529 patients (335 women and 194 men).

Results. In all groups of patients were found stable anthropometric indices and significant improvement of carbohydrate metabolism — decreased HbA1c levels by 1.3% after 3 months of treatment with Diaglizid® MR as monotherapy or in combination with metformin and statins. In 96 drug-naïve T2DM patients was found stronger hypoglycemic effect ($\Delta = 1.56 \pm 0.05$; $\Delta\% = 19 \pm 0.5$) compared to the total group ($\Delta = 1.4 \pm 0.05$; $\Delta\% = 15.5 \pm 0.5$; $p < 0.05$). Anti-atherogenic effect of therapy expressed in decrease of blood pressure and lipids especially in the group of patients with statins. Taking into consideration the proven pharmacokinetic bioequivalent to original drugs and comparative analysis using of generic gliclazide and metformin will significantly cut costs.

Conclusions. It showed high efficacy of the drug Diaglizid® MR, both as monotherapy and in combination with metformin and statins, in relation to the correction of carbohydrate metabolism and lipid profile.

Keywords: type 2 diabetes, gliclazide, metformin, statins, efficiency.

Авторы выражают благодарность всем коллегам, принявшим участие в данном проекте, без помощи которых это исследование не могло бы быть выполнено, а также отмечают весомый вклад в организацию, материальное и техническое обеспечение данной работы представителей ПАО «Фармак».

Список врачей-эндокринологов, принимавших участие в исследовании DiaDEYa:

Винницька обл.

Бойко О.Г., Иванчук О.В., Кравчук Н.И., Мельник О.М., Нечипоренко О.П., Хмельяр К.В.

Днепропетровская обл.

Акимов Л.А., Вилко А.А., Ворона О.Н., Геращенко А.И., Гришякова А.А., Закревская О.В., Зарувинская А.Ю., Копанева Ю.В., Нагорная Е.И., Пищик Т.Н., Пурий Т.В., Ромашенко А.М., Тулук Т.Н., Штефан Л.Н.

Житомирская обл.

Дикая И.Б., Жеревчук И.А., Комендант Г.Г., Костюк О.Д., Кузьминская А.Ф., Кулинич Л.Д., Павлушко Н.Л., Пилипчук Л.В., Писаренко Т.Г., Рабченко В.В., Роснопа О.И., Сильник В.А., Шатковская А.М., Шевчук О.Ф.

Ивано-Франковская обл.

Банась Л.Я., Билюк Т.В., Гродзинская Г.Г., Йосипенко Н.И., Катрий И.Я., Костив Д.В., Кравец А.М., Кушинченко Л.Г., Максакова О.В., Якимович А.М.

Киевская обл. и г. Киев

Адельберг О.В., Берлина Т.Я., Бирук М.П., Гильтей И.В., Костенко А.В., Левченко О.С., Лещенко А.А., Лукьянов В.Г., Масленникова Е.Н., Пилипенко В.В., Пятница Н.Н., Редька Я.Г., Роговская Г.М., Ус О.Б., Худицкая Т.В., Шатохина И.В.

Кировоградская обл.

Тыж О.Л.

Одесская обл.

Гапуни И.А., Просяник О.В., Тропанец М.И., Турская Т.В., Чукитова Д.Я., Юрченко И.В.

Полтавская обл.

Денесюк Ю.С., Жукова Л.Г., Захарова М.В., Кайдашева Э.И., Кульчицкая Н.Г., Лискониг Е.В., Наказненко Н.В., Радченко О.К., Суховерхова С.С., Третяк О.В.

Сумская обл.

Гончарова О.Б., Иванова В.В., Мовчан Л.В., Подорога О.И., Стрильчук В.М.

Тернопольская обл.

Боднар И.И., Вербовета А.М., Гавришко О.В., Максимович Б.И., Мальонко Р.С., Савчук Л.П., Смільська И.М.

Харьковская обл.

Даниленко С.В., Даузе Г.М., Доценко Е.А., Жерновенкова Е.В., Мазина О.В., Петручек Г.Т., Полянчикова О.А., Сухина Л.М.

Херсонская обл.

Вергун З.В., Георгиева О.Я., Сарафонов О.В., Семеновченко Ю.А., Ющук О.А.

Хмельницкая обл.

Будзиан Г.В., Завялова О.А., Ковальчук О.В., Кочкодан Н.Р., Кузьминчук С.И., Манич Н.В., Савчук Л.П., Степчук Л.Т.

Черновицкая обл.

Каушанская Т.Д., Коренга М.И., Ракова А.А., Спащук Н.С.