

Krzysztof Strojek<sup>1</sup>, Anna Kurzeja<sup>2</sup>, Ulrike Gottwald-Hostalek<sup>3</sup> w imieniu badaczy GLUCOMP

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Merck Sp. z o.o., Warszawa

<sup>3</sup>Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy

# Stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych i tolerancja leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu u chorych na cukrzycę typu 2. Badanie GLUCOMP

Patient adherence to and tolerability of treatment with metformin extended-release formulation in patients with type 2 diabetes. GLUCOMP study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Strojek K, Kurzeja A, Gottwald-Hostalek U. Patient adherence to and tolerability of treatment with metformin extended-release formulation in patients with type 2 diabetes. GLUCOMP study. Clin Diabet 2016; 5, 1: 15–21. DOI: 10.5603/DK.2016.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Prawidłowe leczenie cukrzycy wymaga regularnego zażywania zalecanych leków. Wieloczynnikowa terapia, w której konieczne jest przyjmowanie wielu preparatów, może powodować spadek stopnia stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Celem badania była ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów oraz tolerancji leczenia u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych w warunkach ambulatoryjnych preparatem metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

**Materiał i metody.** Badanie przeprowadzono w grupie 4737 chorych [w tym 2468 (52%) kobiet] w wieku średnio  $60,6 \pm 9,4$  roku; czas trwania cukrzycy:  $5,6 \pm 4,4$  roku; czas trwania leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu  $8,3 \pm 12$  miesięcy w średniej dawce  $1667 \pm 350$  mg. Do badania włączono pacjentów

w wieku powyżej 18. rż. z cukrzycą typu 2, jeśli przyjmowali metforminę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1500–2000 mg przez mniej niż 1 rok przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały: ciążę, karmienie piersią, występowanie jakichkolwiek przeciwwskazań do stosowania metforminy. Przestrzeganie zaleceń oceniano w zależności od liczby zażywanych leków oraz stosując skalę Morisky'ego-Greena. Przestrzeganie zaleceń zdefiniowano w następujący sposób: bardzo dobre przestrzeganie zaleceń przez pacjenta, jeśli > 90% przepisanych tabletek zostało spożytych; dobre: 76–90%; średnie: 51–75%; złe: ≤ 50%. Oceniano także tolerancję leczenia na podstawie wywiadu w kierunku objawów żołądkowo-jelitowych oraz preferencji pacjentów dotyczących stosowania poszczególnych rodzajów metforminy. Inne dane pacjentów, dane kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych rejestrowano na początku badania oraz po 3 miesiącach.

**Wyniki.** Po 3 miesiącach leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu u 96% uczestników stwierdzono bardzo dobre lub dobre przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Przestrzeganie zaleceń było istotnie gorsze w przypadku zażywania 2 lub 3 leków w porównaniu z 1 lekiem ( $p < 0,001$ ). Działania niepożądane wystąpiły u 715 pacjentów. Ich obecność istotnie pogarszała

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii

i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskie Centrum Chorób Serca

ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze

Tel.: +48 (32) 37 33 864

Faks: +48 (32) 278 43 34

e-mail: [kstrojek@sum.edu.pl](mailto:kstrojek@sum.edu.pl)

Nadesłano: 04.12.2015

Przyjęto do druku: 28.01.2016

przestrzeganie zaleceń terapeutycznych ( $p < 0,001$ ). Około 90% pacjentów stwierdziło, że preferuje stosowanie metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

**Wnioski.** Forma metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest odpowiednią opcją terapeutyczną stosowaną w celu uzyskania pożądanej współpracy z pacjentem opartej na dobrym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, metformina o przedłużonym uwalnianiu, leczenie, *adherence*, działania niepożądane

## ABSTRACT

**Introduction.** Appropriate treatment of diabetes requires regular intake of recommended drugs. Multifactorial therapy, which necessitates the concomitant use of many medications, may decrease patient adherence. The purpose of the study was to assess type 2 diabetic patients' adherence to and tolerability of metformin extended-release formulation in the outpatient setting. **Materials and methods.** This non-interventional study was conducted in a group of 4737 patients [including 2468 (52%) women] with mean age of  $60.6 \pm 9.4$  years, diabetes duration of  $5.6 \pm 4.4$  years, duration of treatment with metformin extended release formulation of  $8.3 \pm 12$  months at an average dose of  $1667 \pm 350$  mg. The study enrolled patients aged over 18 years with type 2 diabetes if they were treated with metformin extended-release formulation at a dose of 1500–2000 mg for less than 1 year prior to the study enrollment. The exclusion criteria included: pregnancy, breast-feeding and any contraindications for metformin treatment. Treatment adherence was assessed by a tablet count (percentage of prescribed tablets taken) and using the Morisky-Green scale. Treatment adherence was defined as follows: excellent patient adherence if  $> 90\%$  of prescribed tablets were taken; good: 76–90%; moderate: 51–75%; poor:  $\leq 50\%$ . Treatment tolerability was also evaluated based on the medical history focused on gastrointestinal symptoms, as well as patient preference for using specific types of metformin. Other patient data, clinical data and laboratory test results were recorded at the beginning of the study and after 3 months.

**Results.** After 3 months of treatment with metformin extended release formulation 96% of study subjects demonstrated excellent or good adherence. Treatment adherence was significantly lower with 2 or 3 concomitant medications as compared to one ( $p < 0.001$ ). Adverse events occurred in 715 patients (15% out of 4758 patients undergoing safety analysis). The occurrence of adverse events significantly decreased

treatment adherence ( $p < 0.001$ ). Approximately 90% of patients declared they had preferred the use of metformin extended-release formulation.

**Conclusions.** Metformin extended-release formulation is a suitable, well tolerated therapeutic option which helps to obtain good patient cooperation based on good adherence.

**Key words:** type 2 diabetes, metformin extended-release formulation, treatment, adherence, adverse events

## Wstęp

Dane epidemiologiczne wskazują na narastającą częstość zachorowań na cukrzycę [1]. Rośnie przede wszystkim liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 [2]. Głównym problemem w diabetologii są późne powikłania, które są przyczyną przedwczesnej umieralności, inwalidztwa i pogorszenia jakości życia [3]. Nowoczesne leczenie cukrzycy nakierowane na prewencję powikłań obejmuje tzw. terapię wieloczynnikową, na którą składają się normalizacja glikemii, lipemii i ciśnienia tętniczego [4]. Leczenie prowadzące do uzyskania prawidłowych wartości stężenia glukozy jest jednym z kluczowych elementów skutecznej terapii [5]. Charakterystyczny dla cukrzycy typu 2 progresywny przebieg determinuje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, zaczynając od diety i leków doustnych w mono- i politerapii, a kończąc na insulinoterapii [6, 7]. Wśród doustnych leków przeciwcukrzycowych poczesne miejsce zajmuje metformina, w przypadku której wykazano w badaniach prospektywnych dodatkowe, poza działaniem antyhiperglikemicznym, właściwości kardioprotekcyjne [8, 9]. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia przeciwcukrzycowego u chorych na cukrzycę typu 2 metformina powinna być stosowana na każdym etapie leczenia, o ile nie ma przeciwwskazań lub objawów nietolerancji [6, 7]. Metformina o przedłużonym uwalnianiu (Glucophage® XR) jest niedawno wprowadzoną formą leku, którą dzięki odpowiedniej konstrukcji tabletki można podawać raz na dobę [10]. Stosowanie opisywanej formy preparatu jest związane ze zmniejszoną częstością występowania działań niepożądanych [11].

Ważnym aspektem prowadzenia skutecznej terapii przeciwcukrzycowej jest stopień stosowania się chorego do zaleceń terapeutycznych i regularnego zażywania leku [12, 13].

Celem niniejszej pracy była ocena:

- stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
- tolerancji (występowania działań niepożądanych);
- preferencji pacjentów dotyczących stosowania

metforminy o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z formą standardową u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w warunkach ambulatoryjnych preparatem metforminy o przedłużonym uwalnianiu (Glucophage® XR).

## Materiał i metody

W badaniu nieinterwencyjnym uczestniczyło 4737 chorych, których dane zebrano 601 ośrodków w Polsce.

Kryteria włączenia do badania:

- leczenie metforminą o przedłużonym uwalnianiu (Glucophage® XR) w ciągu nie dłużej niż 1 roku poprzedzającego włączenie do badania;
  - wiek  $\geq 18$  lat;
  - przeprowadzenie oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w ciągu poprzedzającego roku.
- Kryteria wykluczające:
- jakiegokolwiek przeciwwskazanie do stosowania metforminy;
  - ciąża i karmienie piersią;
  - brak skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.

W czasie przeprowadzania badania odbyły się dwie wizyty w odstępie 3 miesięcy, podczas których zbierano informacje z zastosowaniem formularza obserwacji pacjenta (CRF, *Case Report Form*):

- dane ogólne — wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), czas trwania cukrzycy, czas stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu;
- wywiad dotyczący powikłań cukrzycy i schorzeń towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia; badacz stwierdzał obecność nadciśnienia tętniczego na podstawie danych z wywiadu oraz rutynowego pomiaru podczas wizyty włączającej do badania (ciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mm Hg lub stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych); badacz stwierdzał obecność dyslipidemii na podstawie danych z wywiadu (nieprawidłowy profil lipidowy lub stosowanie leków hipolipemizujących);
- informacje o aktywności fizycznej i poziomie edukacji; poziom edukacji w zakresie cukrzycy typu 2 badacz oceniał na podstawie danych z wywiadu, takich jak: rodzaj edukacji (samodzielna, prowadzona przez pielęgniarkę lub edukatora, lekarza), liczba godzin w tygodniu (1–2, 3–4, 5–6, > 6 godz.), częstość (codziennie, 2–3 razy w tygodniu, raz w tygodniu lub rzadziej) oraz subiektywnie według skali czteropozomowej: niedostateczna, dostateczna, dobra, bardzo dobra;
- aktualne leczenie przeciw cukrzycowe;
- wyrównanie glikemii (glikemia na czczo, poposiłkowa, HbA<sub>1c</sub>);

- objawy nietolerancji metforminy;
- przestrzeganie zaleceń terapeutycznych według liczby przepisanych i spożytych tabletek metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przestrzeganie zaleceń terapeutycznych podczas terapii metforminą o przedłużonym uwalnianiu. Oceniano je, zliczając tabletki (odsetek przepisanych tabletek, które zostały spożyte), i zdefiniowano w następujący sposób: bardzo dobre przestrzeganie zaleceń przez pacjenta, jeśli > 90% przepisanych tabletek zostało spożytych; dobre: 76–90%; średnie: 51–75%; złe:  $\leq 50\%$ .

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oceniano także według skali Morisky'ego-Greena [14] określającej poziom stosowania się do zaleceń w skali: niskie, średnie i wysokie. Wymienione kategorie przydzielono na podstawie punktacji uzyskanej w odpowiedzi na 4 następujące pytania (tak — 1 punkt; nie — 0 punktów):

- Czy kiedykolwiek zapomniałeś zażyć swoje leki?
- Czy zdarza Ci się nie przestrzegać godzin przyjmowania leków?
- Czy pomijasz kolejną dawkę leku, jeśli dobrze się czujesz?
- Kiedy czujesz się źle i wieszysz to z lekiem, czy pomijasz kolejną dawkę?

Chorzy zakwalifikowani do kategorii wysokiego przestrzegania zaleceń terapeutycznych na wszystkie pytania odpowiedzieli przecząco (0 punktów); do kategorii średniego przestrzegania zaleceń terapeutycznych zaliczono osoby, które uzyskały 1–2 punktów, zaś w kategorii niskiego przestrzegania znaleźli się chorzy z 3–4 punktami.

Drugorzędowym punktem końcowym badania była ocena preferencji pacjentów dotyczących stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu w stosunku do retrospektywnych danych dotyczących stosowania standardowej formy metforminy oraz ocena tolerancji aktualnie przyjmowanej metforminy o przedłużonym uwalnianiu.

Dostęp do danych identyfikujących pacjenta, jeśli było to konieczne w celu weryfikacji, miały wyłącznie osoby upoważnione. Regulacje prawne dotyczące ochrony danych i prywatności były przestrzegane na etapie gromadzenia, przekazywania, przetwarzania i przechowywania danych pacjentów.

Dokonano opisowej analizy statystycznej. Obliczono średnie, odchylenia standardowe (SD, *standard deviation*) oraz kwartyle. W przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzono analizy korelacji oraz test  $\chi^2$  dla następujących parametrów: liczba przepisanych tabletek, liczba spożytych tabletek,

Tabela 1. Dane demograficzne

		n = 4737
Wiek (lata)	Średnia (SD)	60,6 (9,4)
	Min.; maks.	21; 98
Płeć	Kobieta	2468 (52,1%)
	Mężczyzna	2269 (47,9%)
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia (SD)	30,5 (4,3)
	Min.; maks.	17,3; 67,0
Palenie tytoniu	Palący	693 (14,6%)
	Były palący	1240 (26,2%)
Poziom wiedzy	Niepalący	2804 (59,2%)
	Bardzo dobry	346 (7,3%)
	Dobry	1952 (41,2%)
Aktywność fizyczna	Wystarczający	2029 (42,8%)
	Niewystarczający	410 (8,7%)
Makroangiopatia	> raz w tygodniu	2237 (47,2%)
Mikroangiopatia		2378 (50,2%)
Nadciśnienie tętnicze		1559 (32,9%)
Dyslipidemia		4165 (87,9%)
Glikemia na czczo [mg/dl]		3922 (82,8%)
	Średnia (SD)	122 (24)
Glikemia poposiłkowa [mg/dl]	Min.; maks.	60; 308
	Średnia (SD)	152 (32)
HbA <sub>1c</sub> (%)	Min.; maks.	74; 488
	Średnia (SD)	7,05 (0,86)
	Min.; maks.	4,7; 13,8

aktywność fizyczna, nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego, czas trwania cukrzycy oraz czas trwania terapii przeciwcukrzycowej.

## Wyniki

W badaniu wzięło udział 4737 chorych [w tym 2468 (52%) kobiet] w wieku średnio 60,6 ± 9,4 roku. Cukrzyca trwała u nich średnio 5,6 ± 4,4 roku, natomiast średni czas trwania leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu wyniósł 8,3 ± 12 miesięcy; średnia stosowana dawka to 1667 ± 350 mg na dobę, a średnie BMI włączonych do badania pacjentów — 30,5 ± 4,3. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Wśród badanych u 50% współistniała makroangiopatia, u 33% mikroangiopatia, u 88% nadciśnienie tętnicze, u 83% dyslipidemia. W badanej grupie znalazło się 15% aktualnych palaczy, 26% byłych palaczy. Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym 53% było leczonych jednym lekiem hipotensyjnym, 5% — dwoma, a 0,2% — trzema lub większą liczbą leków.

Tabela 2. Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu na podstawie proporcji przepisanej i spożytej liczby leku (*tablet count*) oraz skali Morisky'ego-Greena

Przestrzeganie zaleceń	n	%
<b>Tablet count</b>		
Bardzo dobre	4063	85,8
Dobre	505	10,7
Średnie	128	2,7
Złe	40	0,8
<b>Skala Morisky-Green</b>		
Wysokie	3705	78,2
Średnie	895	18,9
Niskie	137	2,9

W tabeli 2 przedstawiono dane na temat stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu, opierając się na proporcjach przepisanych i spożytych ilości leku. Przeważająca liczba chorych wykazywała bardzo dobre lub dobre przestrzeganie zaleceń (96%). W tabeli tej znajdują się również informacje co do stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu, szacowanego na podstawie skali Morisky'ego-Greena. Uzyskane wyniki są zbieżne z oceną na podstawie liczby przepisanych/spożytych tabletek i wskazują, iż ponad 90% chorych stosowało się do zaleceń w stopniu bardzo dobrym lub dobrym.

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu było zależne od liczby przepisanych tabletek, liczby innych przyjmowanych leków (przyjmowanie więcej niż 2 leków pogarszało przestrzeganie zaleceń terapeutycznych), od aktywności fizycznej (pacjenci, którzy przestrzegali zaleceń w stopniu bardzo dobrym, zgłaszali aktywność fizyczną więcej niż raz w tygodniu). Dalsze analizy wykazały, że brak działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wpływał na zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, natomiast dłuższy czas trwania cukrzycy oraz terapii metforminą wiązał się z mniejszym stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Analiza preferencji chorych dotyczących porównania stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu i formy konwencjonalnej wykazała, że 90% pacjentów preferowało formę o przedłużonym uwalnianiu, 9% nie wskazywało preferencji, a 1% badanych opowiadał się za formą standardową leku.

W tabeli 3 przedstawiono częstość działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie obserwacji.

Tabela 3. Częstość działań niepożądanych

	Liczba pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym	Wszystkie działania niepożądane (%)	Wszyscy pacjenci z działaniami niepożądanymi (%)	Wszyscy pacjenci (%)
			n = 715	n = 4737
Nudności	261	28,3	36,50	5,49
Biegunka	259	28,1	36,22	5,47
Ból brzucha	233	25,2	32,59	4,92
Zmniejszenie apetytu	121	13,1	16,92	2,55
Wzdęcia	15	1,6	2,10	0,32
Wymioty	12	1,3	1,68	0,25
Utrata apetytu	8	0,9	1,12	0,17
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	4	0,4	0,56	0,08
Ustępujące bóle brzucha	1	0,1	0,14	0,02
Niestrawność	1	0,1	0,14	0,02
Niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego	1	0,1	0,14	0,02
Zgaga	1	0,1	0,14	0,02
Niesmak w ustach	1	0,1	0,14	0,02
Nieprzyjemny smak	1	0,1	0,14	0,02
Zaparcia	1	0,1	0,14	0,02
Świąd	1	0,1	0,14	0,02
Zawroty głowy	1	0,1	0,14	0,02
Infekcja wirusowa	1	0,1	0,14	0,02

Zanotowano je u 715 pacjentów (15% z 4737 pacjentów poddanych analizie bezpieczeństwa). Najczęstsze to nudności (261, 5,5%), biegunka (259, 5,4%) i ból brzucha (233, 4,9%).

W tabeli 4 zawarto dane na temat przestrzegania zaleceń terapeutycznych w zależności od liczby zażywanych leków. Bardzo dobry stopień przestrzegania zaleceń, oceniany na podstawie zużycia leku, stwierdzono u 87% zażywających 1 lek, u 86% przyjmujących 2 leki i u 75% zażywających 3 leki ( $p < 0,001$ ). Odsetki bardzo dobrego stopnia przestrzegania zaleceń według skali Morisky'ego-Greena wynosiły odpowiednio 83%, 75% i 65% ( $p < 0,001$ ).

W tabeli 5 przedstawiono dane dotyczące stopnia przestrzegania zaleceń w zależności od obserwowanych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono istotne zmniejszenie stopnia przestrzegania zaleceń w przypadku obecności działań niepożądanych. Wysoki odsetek przestrzegania zaleceń odnotowano u 87% chorych bez objawów i u 63% chorych z objawami ze strony przewodu pokarmowego ( $p < 0,001$ ) w przypadku szacunku na podstawie liczby tabletek i 80% vs. 54% na podstawie skali Morisky'ego-Greena.

## Dyskusja

Metformina jest lekiem pierwszego wyboru w farmakologicznym leczeniu cukrzycy typu 2 [15]. Jednakże stosowanie standardowej formy tego leku wiąże się z kilkoma ograniczeniami, takimi jak podawanie 2–3 razy na dobę czy bardzo częste działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, np. nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu [16]. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi istotny problem, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca [17]. Stosowanie metforminy w formie o przedłużonym uwalnianiu ma szansę zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

W prezentowanym badaniu wykazano bardzo dobre przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do metforminy o przedłużonym uwalnianiu (preparat Glucophage® XR). Relatywnie dobre przestrzeganie zaleceń utrzymywało się również w odniesieniu do chorych zażywających większą liczbę leków i wśród pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane. Zalecenia dotyczące stosowania metforminy o przedłużonym uwalnianiu są w wielu

Tabela 4. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w zależności od liczby zażywanych leków, szacowane na podstawie proporcji przepisanej i spożytej liczby tabletek (*tablet count*) oraz skali Morisky'ego-Greena

Przestrzeganie zaleceń	Liczba przyjmowanych leków			Suma pacjentów	p ( $\chi^2$ )
	1	2	> 2		
<b>Tablet count</b>					
Łącznie pacjentów	1994	2499	243	4736	< 0,001
Złe	16 (0,8%)	21 (0,8%)	3 (1,2%)	40 (0,8%)	
Średnie	50 (2,5%)	56 (2,2%)	22 (9,1%)	128 (2,7%)	
Dobre	191 (9,6%)	279 (11,2%)	35 (14,4%)	505 (10,7%)	
Bardzo dobre	1737 (87,1%)	2143 (85,8%)	183 (75,3%)	4063 (85,8%)	
<b>Skala Morisky'ego-Greena</b>					
Łącznie pacjentów	1994	2500	243	4737	< 0,001
Niskie	48 (2,4%)	75 (3,0%)	14 (5,8%)	137 (2,9%)	
Średnie	296 (14,8%)	529 (21,2%)	70 (28,8%)	895 (18,9%)	
Wysokie	1650 (82,7%)	1896 (75,8%)	159 (65,4%)	3705 (78,2%)	

Tabela 5. Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych w zależności od obserwowanych objawów ze strony przewodu pokarmowego, szacowany na podstawie proporcji przepisanej i spożytej liczby tabletek (*tablet count*) oraz skali Morisky'ego-Greena

Przestrzeganie zaleceń	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego		Suma pacjentów	p ( $\chi^2$ )
	Nie	Tak		
<b>Tablet count</b>				
Łącznie pacjentów	4046	690	4736	< 0,001
Złe	24 (0,6%)	16 (2,3%)	40 (0,8%)	
Średnie	84 (2,1%)	44 (6,4%)	128 (2,7%)	
Dobre	376 (9,3%)	129 (18,7%)	505 (10,7%)	
Bardzo dobre	3562 (88%)	501 (72,6%)	4063 (85,8%)	
<b>Skala Morisky'ego-Greena</b>				
Łącznie pacjentów	4046	691	4737	< 0,001
Niskie	100 (2,5%)	37 (5,4%)	137 (2,9%)	
Średnie	700 (17,3%)	195 (28,2%)	895 (18,9%)	
Wysokie	3246 (80,2%)	459 (66,4%)	3705 (78,2%)	

wypadkach realizowane przez chorych prawidłowo, z największą skutecznością przy zażywaniu 1–2 leków. Zmniejszenie stopnia przestrzegania zaleceń w przypadku współistnienia działań niepożądanych wskazuje na konieczność monitorowania tych zdarzeń przez cały okres stosowania metforminy.

Przedstawione badanie odbyło się w 601 losowo wybranych ośrodkach z całej Polski, które przeprowadziły badanie wśród 4737 chorych leczonych preparatem metforminy o przedłużonym uwalnianiu. Biorąc pod uwagę losowość doboru ośrodków oraz fakt włączania kolejnych zgłaszających się na wizytę kontrolną chorych, można przyjąć, że jest ono reprezentatywne dla populacji pacjentów leczonych tym

preparatem. W swej strukturze badanie składało się z dwóch wizyt. Podczas wstępnej zbierano informacje ogólne dotyczące charakterystyki chorych, sposobu leczenia i wyrównania metabolicznego czy występowania działań niepożądanych. Ostatecznej analizie poddano dane z badania przeprowadzonego po 3-miesięcznej obserwacji, wychodząc z założenia, że miarodajne rezultaty dotyczące stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, wyliczanego na podstawie liczby przepisanych/spożytych tabletek można określać tylko w zdefiniowanym przedziale czasowym. Trzymiesięczny okres obserwacji pozwolił uchwycić wszystkie kluczowe etapy prawidłowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych — od realizacji recepty, przez rozpoczęcie

leczenia po zakupie leku, aż po kontynuację terapii po zużyciu całego opakowania leku.

Istnieją różnorodne metody szacowania przestrzegania zaleceń terapeutycznych [18]. W prezentowanej pracy posłużono się podwójną metodą. Po pierwsze wyliczono je na podstawie liczby zapisanych i spożytych tabletek badanego preparatu w ciągu 3-miesięcznej obserwacji, określanej czasem od pierwszej do drugiej wizyty chorego. Metoda ta może być jednak źródłem nieścisłości, ponieważ w warunkach codziennej praktyki szacowanie liczby tabletek jest utrudnione. Dlatego uzyskane wyniki potwierdzono szacowaniem według skali Morisky'ego-Greena [14]. Pytania zawarte w ankiecie tych autorów nie mają ograniczenia czasowego, dlatego też odpowiedzi badanych mogły dotyczyć nie tylko analizowanego przedziału czasowego, ale całego okresu leczenia cukrzycy i wszystkich zażywanych leków, a nie tylko badanego preparatu. Zdaniem autorów zastosowanie równoległe dwóch metod szacowania stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych znosi brak precyzji i minimalizuje ryzyko popełnienia błędu szacowania przy użyciu tylko jednej z nich. Na podkreślenie zasługuje fakt wysokich odsetek przestrzegania zaleceń przy szacowaniu obiema metodami.

Istnieją doniesienia dowodzące, że poziom przestrzegania zaleceń koreluje ujemnie z liczbą przyjmowanych tabletek [19]. W prezentowanej pracy analizowano ten parametr w odniesieniu do preparatu metforminy zalecanego jeden raz dziennie. Niemniej jednak średnia dawka metforminy o przedłużonym uwalnianiu stosowana przez chorych wynosiła 1667 mg na dobę, co oznacza, że większość chorych musiała zażywać więcej niż jedną tabletkę. Uzyskane wyniki wskazują, że wysoki stopień przestrzegania zaleceń był w znamienym stopniu odwrotnie proporcjonalny do liczby przyjmowanych tabletek, choć należy zauważyć, że nawet przy większej ich liczbie utrzymywał się na wysokim poziomie (tab. 4). Wskazuje to na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na ograniczenie liczby tabletek, możliwe m.in. dzięki stosowaniu preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu Molsa i wsp. analizowano przestrzeganie zaleceń u chorych na cukrzycę prowadzonych w warunkach ambulatoryjnych, opierając się na skali Morisky'ego-Greena [19]. Stwierdzono istotnie wyższy stopień przestrzegania zaleceń u chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu 2. W odniesieniu do chorych z cukrzycą typu 2, a więc populacji podobnej do prezentowanej w niniejszym badaniu, nie obserwowano zależności przestrzegania zaleceń od masy ciała, czasu trwania cukrzycy czy wyrównania metabolicznego. Na uwagę zasługuje fakt, iż w badaniu Molsa i wsp. wysoki stopień przestrzegania

zaleceń odnotowano tylko u 28% badanych. Wydaje się, że wyższe odsetki uzyskane w prezentowanym badaniu wynikają z faktu, iż stopień przestrzegania zaleceń oceniano tylko dla jednego preparatu, a nie ogólnie dla całościowego leczenia cukrzycy.

Istotnym elementem oceny skuteczności terapii jest analiza występowania działań niepożądanych. Dane z piśmiennictwa wskazują, że takie działania (głównie objawy żołądkowo-jelitowe) stwierdza się u 20–30% leczonych metforminą standardową w zależności od dawki, ale tylko 3–7% badanych rezygnowało z leczenia [20]. W odniesieniu do metforminy o przedłużonym uwalnianiu odsetek działań niepożądanych nie przekraczał 20%, a odsetek chorych przerywających leczenie wynosił około 2% [21]. W prezentowanym badaniu odsetek występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego był zdecydowanie niższy. Wynikało to z metodologii badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyli chorzy stale leczeni preparatem metforminy o przedłużonym uwalnianiu, stąd preselekcja i wykluczenie chorych, u których wcześniejsze działania niepożądane warunkowały odstawienie leku. Należy zatem wnioskować, iż zgłaszane przez chorych działania niepożądane były na tyle nieuciążliwe, że pozwalały na kontynuowanie leczenia. Interpretując fakt stosowania preparatu u chorych z działaniami niepożądanymi, nie sposób pominąć sytuacji, w której objawy pojawiły się dopiero po pewnym czasie leczenia i niekoniecznie były kojarzone przez badanych ze stosowaniem leku. Dopiero formularz obserwacji pacjenta (CRF) zawierający szczegółowe pytania pozwolił na wychwycenie tych zaburzeń. Jednak wyniki dotyczące stopnia przestrzegania zaleceń uzyskane w badaniu wskazują, że obecność działań niepożądanych ma ujemny wpływ na wartość tego parametru (tab. 5). Należy przy tym zaznaczyć, że w grupie chorych, u których występowały działania niepożądane, nadal utrzymywał się relatywnie wysoki stopień przestrzegania zaleceń, choć jednocześnie wskazuje to na konieczność pogłębienia wywiadu na temat występowania działań niepożądanych podczas każdej wizyty, nawet przy przewlekłym zażywaniu preparatu, i ewentualnej korekty leczenia.

## Wnioski

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że forma metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest odpowiednią opcją terapeutyczną stosowaną w celu uzyskania pożądanej współpracy z pacjentem opartej na dobrym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

## Podziękowania

Autorzy dziękują wszystkim badaczom biorącym udział w badaniu GLUCOMP.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Sponsorem badania była firma Merck Sp. z o.o.

Krzysztof Strojek otrzymał honoraria za wykłady, publikacje i badania naukowe od firm: Abbott, Astra-Zaneca, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Polfa Tarchomin, Sanofi Aventis, Servier.

Anna Kurzeja jest pracownikiem Merck Sp. z o.o., filii Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Ulrike Gottwald-Hostalek jest pracownikiem Merck KGaA, Darmstadt Germany.

## PIŚMIENNICTWO

1. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Geiss L.S., Wang J., Cheng I.J. i wsp. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Diabetes Among Adults Aged 20 to 79 Years, United States, 1980–2012. *JAMA* 2014; 312: 1218–1226.
3. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–778.
4. Gæde P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
5. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3 (supl. A).
7. 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; 35: 1364–1379.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
9. Kooy A., de Jager J., Lehart P. i wsp. Long-term Effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 616–625.
10. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-State Pharmacokinetics of a Novel Extended-Release Metformin Formulation. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 721–729.
11. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. i wsp. 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: 565–572.
12. Cramer J.A. A systematic review adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–1224.
13. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet. Med.* 2002; 19: 279–284.
14. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986; 24: 67–74.
15. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4 (supl. A).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucophage tabletki powlekane, [http://www.leki.urpl.gov.pl/files/Glucophage\\_tabletpowl\\_850mg.pdf](http://www.leki.urpl.gov.pl/files/Glucophage_tabletpowl_850mg.pdf).
17. Cramer J.A. A systematic Review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–1224.
18. Melikian C., White T.J., Vanderplas A. i wsp. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy and fixed-dose combination therapy. *Clin. Ther.* 2002; 24: 460–467.
19. Molsa M., Tłuczykont M., Markowicz A., Strojek K. Przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*) u chorych na cukrzycę leczonych w opiece ambulatoryjnej. *Diabetologia Kliniczna* 2012; 1: 213–217.
20. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. i wsp. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 1997; 103: 491–497.
21. Howlett H., Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2004; 4: 273–277.