ZU_11-12_2012.qxd 26.06.2012 14:53 Page 37

Применение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина – эффективная стратегия улучшения контроля СД 2 типа

18-19 апреля в г. Киеве проходил II конгресс Ассоциации эндокринологов Украины, посвященный современным аспектам профилактики, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. В докладах, освещенных в рамках данного мероприятия, было отражено реальное состояние клинической эндокринологии в нашей стране, что позволило наметить основные пути улучшения оказания помощи пациентам с эндокринной патологией.

Традиционно много внимания было уделено вопросам оптимизации сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, в частности возможностям и перспективам применения относительно нового класса сахароснижающих средств – ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

Профессор Oliver Schnell, который является членом исследовательской группы по изучению сахарного диабета центра Гельмгольца в г. Мюнхене (Германия), рассказал о преимуществах применения фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина у пациентов с СД 2 типа.

Oliver Schnell

– Актуальность проблемы СД обусловлена прежде всего высокой частотой развития микро- и макрососудистых осложнений, которые являются причиной преждевременной утраты трудоспособности и смерти больных. Так, у лиц, заболевших СД 2 типа в возрасте 40 лет, средняя прогнозируемая продолжительность жизни на 6-7 лет меньше по сравнению с соответствующим показателем в общей популяции.

Высокая частота диабетических осложнений во многом обусловлена отсутствием контроля гликемии у большинства больных. А это, в свою очередь, является следствием консервативного подхода врачей к лечению, а именно несвоевременной коррекции (усиления) сахароснижающей терапии. Так, в исследовании J.B. Brown и соавт. (2004) было показано, что врачи назначают второй сахароснижающий препарат только тогда, когда эффективность монотерапии метформином или препаратом сульфонилмочевины критически снижается и уровень HbA_{1c} достигает 8,8-9,1%. В среднем это происходит через 2-3 года после начала монотерапии. В дальнейшем усиление терапии проводится также при выраженной декомпенсации заболевания. Но сегодня уже очевидно, что одним из основных условий достижения и поддержания контроля СД 2 типа и снижения риска развития диабетических осложнений является своевременная коррекция схемы лечения, в частности достаточно раннее назначение комбинации препаратов. В соответствии с современными рекомендациями усиление лечения необходимо, если текущая терапия в течение 3 мес не обеспечила достижение или поддержание целевого уровня HbA_{1c} (7% для большинства больных).

Большинство международных диабетологических организаций и Немецкая диабетическая ассоциация рекомендуют начинать терапию СД 2 типа с назначения метформина. Если за 3 мес с помощью монотерапии метформином не удается достичь целевых показателей HbA_{1c}, следует добавить второй сахароснижающий препарат, например ингибитор дипептидилпептидазы-4. В случае исходно выраженной декомпенсации СД на момент его выявления целесообразно начало терапии сразу с комбинации сахароснижающих средств.

При выборе препарата второй линии для лечения СД 2 типа следует учитывать, что он является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого задействован целый ряд механизмов. Это не только инсулинорезистентность и снижение секреции инсулина, на которых принято акцентировать внимание, но также увеличение продукции глюкозы печенью и снижение инкретинового эффекта. Комбинация метформина и ситаглиптина позволяет оказывать воздействие на все основные звенья патогенеза СД 2 типа. Так, метформин повышает чувствительность тканей к инсулину, ситаглиптин усиливает продукцию инсулина β-клетками поджелудочной железы, оба препарата уменьшают избыточную продукцию глюкозы печенью (метформин за счет непосредственного влияния на гепатоциты, а ситаглипин – посредством подавления секреции глюкагона β-клетками поджелудочной железы) и повышают уровень инкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида). В отношении повышения уровня инкретиновых гормонов метформин и ситаглиптин обладают синергетическим действием. В результате различных и взаимодополняющих механизмов действия комбинация метформин + ситаглиптин обеспечивает более выраженный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией этими препаратами, что подтверждают результаты клинических исследований.

Так, в исследовании C. Reasner и соавт. (2011) с участием 1123 пациентов с СД 2 типа было показано, что стартовая терапия фиксированной комбинацией метформина в дозе 1000 мг и ситаглиптина в дозе 50 мг 2 р/сут обеспечивала достоверно более выраженное снижение HbA_{1c} по сравнению со стартовой монотерапией метформином в дозе 1000 мг 2 р/сут. Через 18 нед лечения в группе комбинированной терапии показатель HbA_{1c} уменьшился на 2,4% (с 9,9 до 7,5%), в то время как в группе монотерапии – на 1,8% (с 9,8 до 8%). Разница между группами составила 0,6% в пользу фиксированной комбинации метформин + ситаглиптин ($p<0,001$). Целевых показателей уровня HbA_{1c} (<7%) за указанный период времени достигли 49% пациентов в группе комбинированной терапии и 34% больных в группе монотерапии метформином. Интересно, что фиксированная комбинация метформина и ситаглиптина лучше переносилась пациентами. Так, в группе комбинированной терапии была достоверно ниже частота таких гастроинтестинальных нежелательных явлений, как диарея (12 vs 16,6%; $p<0,05$) и абдоминальная боль (1,1% vs 3,9%; $p<0,05$).

Сходные результаты были получены и в более продолжительных исследованиях с применением фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина. Например, в 44-недельном исследовании L. Olansky и соавт. (2011) в группе комбинированной терапии метформином в дозе 1000 мг и ситаглиптином в дозе 50 мг 2 р/сут среднее снижение уровня HbA_{1c} к 18-й неделе лечения составило 2,3% (с 9,9 до 7,6%), а в группе монотерапией метформином в дозе 1000 мг 2 р/сут – 1,8% (с 9,8 до 8%). Разница между группами в 0,5% сохранялась в течение последующих 26 нед терапии.

В 104-недельном исследовании D. Williams-Herman и соавт. (2010) изучали эффективность монотерапии метформином (500 или 1000 мг 2 р/сут), ситаглиптином (100 мг/сут) и двух комбинаций этих препаратов: ситаглиптин 50 мг + метформин 500 мг 2 р/сут и ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг 2 р/сут. Во всех группах максимальное снижение уровня HbA_{1c} приходилось на временной интервал 18-30 нед от начала терапии. Наиболее выраженное снижение уровня HbA_{1c} было зафиксировано в группе пациентов, получающих комбинацию ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг 2 р/сут. По окончании исследования снижение уровня HbA_{1c} в данной группе больных по отношению к исходному уровню составило 1,4%. Комбинация ситаглиптин 50 мг + метформин 500 мг 2 р/сут продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией метформином в дозе 500 и 1000 мг 2 р/сут и ситаглиптином в дозе 100 мг/сут. Похожая динамика наблюдалась также в отношении уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии (через 2 ч после приема пищи).

Важно отметить, что по эффективности комбинация ситаглиптин + метформин не уступает комбинации производных сульфонилмочевины и метформина при более низком риске развития нежелательных явлений – гипогликемии и увеличения массы тела. А ведь именно эти факторы являются очень весомыми преградами на пути к достижению контроля СД 2 типа.

Так, M.A. Nauck и соавт. в 2007 г. показали, что комбинации глипизид (до 20 мг/сут) + метформин и ситаглиптин (100 мг/сут) + метформин сопоставимы по сахароснижающей эффективности на протяжении 52 нед терапии. В более продолжительном 2-летнем исследовании T. Seck и соавт. (2010) было также показано, что комбинация ситаглиптин + метформин как минимум не уступает по эффективности комбинации глипизид + метформин. Среднее снижение показателя HbA_{1c} на фоне их применения составило 0,54 и 0,51% соответственно. Но при этом у пациентов, получавших комбинацию ситаглиптин + метформин, отмечалось снижение массы тела в среднем на 1,6 кг, тогда как в группе глипизид + метформин масса тела больных увеличилась. Влияние на массу тела – важный аспект лечения, поскольку от ее динамики зависит чувствительность тканей к инсулину.

Также в группе ситаглиптин + метформин частота гипогликемических состояний была в несколько раз меньше, чем в группе глипизид + метформин (5,5 и 34,1% соответственно). Как известно, гипогликемия повышает риск коронарной смерти и церебральных катастроф, поэтому при выборе сахароснижающей терапии обязательно следует учитывать потенциал препаратов относительно индуцирования гипогликемических состояний.

Похожие результаты были получены в исследовании R. Arechavaleta и соавт. (2011) при сравнении ситаглиптина с глимепиридом при их добавлении к метформину в случае недостаточной эффективности последнего. Через 30 нед лечения сахароснижающая эффективность обеих комбинаций была сопоставимой, но частота гипогликемических состояний была достоверно ниже в группе ситаглиптина (7 vs 22%). Терапия комбинацией ситаглиптина и метформина способствовала снижению массы тела на 0,8 кг, в то время как комбинация глимепирида и метформина привела к ее увеличению на 1,2 кг. Разница между группами в 2 кг была статистически достоверной.

С учетом приведенных выше фактов на сегодняшний день многие диабетологи в развитых странах мира отдают предпочтение именно комбинации ситаглиптин + метформин при необходимости усиления сахароснижающей терапии или инициации лечения с комбинации сахароснижающих средств. В Германии фиксированную комбинацию ситаглиптина и метформина применяют уже около 5 лет, и ее популярность постоянно растет.

В заключение следует отметить, что раннее применение комбинированной сахароснижающей терапии является эффективной стратегией улучшения контроля СД 2 типа и снижения риска развития его осложнений. Комбинация ситаглиптин + метформин представляет собой одну из наиболее успешных схем лечения СД 2 типа. Ее эффективность и безопасность доказаны в многочисленных клинических исследованиях и подтверждены длительным опытом применения в реальной клинической практике. Использование этой комбинации позволяет эффективно снижать уровень HbA_{1c}, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии и поддерживать гликемический контроль в течение длительного периода. Комбинация ситаглиптина и метформина обладает сахароснижающей эффективностью, сопоставимой с таковой комбинации препарата сульфонилмочевины и метформина, но при этом она значительно реже вызывает гипогликемические состояния и не способствует увеличению массы тела.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***