

Прагматична стратегія контролю цукрового діабету 2 типу: роль фіксованих комбінацій

Поширеність та захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2 типу надзвичайно швидко зростають у всьому світі. За прогнозом Міжнародної федерації діабету (IDF), до 2030 р. кількість пацієнтів із ЦД 2 типу досягне 643 млн осіб (IDF diabetes atlas, 2021). Серед усіх осіб із діабетом $\approx 90\%$ мають саме ЦД 2 типу, а майже 80% живуть у країнах із низьким і середнім рівнем достатку, де поширеність ЦД зростає найшвидше: очікується, що порівняно з показниками 2010 р. кількість дорослих пацієнтів із діабетом у країнах, що розвиваються, до 2030 р. зростає на 69%, а це в >3 рази перевищує очікуваний показник для розвинутих країн – 20% (Shaw J.E. et al., 2010).

Оскільки в цих країнах спостерігається значний тягар інших хвороб, системи охорони здоров'я мають адаптуватися до надання медичної допомоги не лише в разі ЦД, а й при асоційованих із ним коморбідних станах. Так, огляд A.A. Lam і співавт. (2021), який включав 269 досліджень із 29 країн із низьким та середнім рівнем достатку (3,94 млн учасників), виявив, що наявність ЦД достовірно асоціювалася з туберкульозом, а також депресією.

Загалом стандартизована за віком смертність від ЦД 2 типу зросла із 16,7 випадку на 100 тис. пацієнто-років у 1990 р. до 18,5 випадку на 100 тис. пацієнто-років у 2019 р. Найбільший приріст смертності від ЦД 2 типу (1,3%) спостерігається в країнах із низьким та середнім рівнем достатку; натомість у розвинених країнах (Велика Британія, Данія, Канада, Австралія, Швеція, Шотландія, США) показники смертності від діабету продовжують стабільно знижуватися (Liu J. et al., 2022).

Аналіз відмінностей епідеміології та ключових факторів ризику ЦД 2 типу, за даними дослідження Global Burden of Disease різних років, показав, що в країнах із низьким рівнем достатку провідними факторами ризику смерті від ЦД 2 типу були підвищений індекс маси тіла, забруднення повітря внаслідок опалення помешкань твердим паливом (дровами, біомасою, вугіллям) і низький вміст фруктів у раціоні. При загальній оцінці країн низького та середнього рівня достатку на провідну позицію вийшло також пасивне куріння. Натомість у країнах високого рівня достатку роль підвищеного індексу маси тіла та частота його виявлення зменшувалися, а до трійки найпоширеніших факторів ризику смерті від ЦД 2 типу разом із надлишковою масою тіла / ожирінням входили значна кількість оброблених м'ясних продуктів у раціоні, низький рівень фізичної активності (Liu J. et al., 2022).

Автори дослідження стверджують, що тенденція захворюваності на ЦД 2 типу в країнах низького та середнього рівня достатку є надзвичайно несприятливою, а смертність від ЦД 2 типу – в 2-3 рази вищою, ніж у країнах високого середнього і високого рівня достатку. Імовірно, це є наслідком обмежених ресурсів систем охорони здоров'я в країнах низького та середнього рівня достатку, недостатнім доступом до ключових фармакопрепаратів для профілактики і лікування ЦД 2 типу, незадовільною обізнаністю мешканців цих країн із проблематикою діабету, що може зумовлювати значне відтермінування встановлення діагнозу, а також початку лікування (Liu J. et al., 2022).

Установлено, що патофізіологія ЦД 2 типу передбачає поступовий розвиток **недостатності β -клітин** підшлункової залози. Зазвичай на момент встановлення діагнозу половина функціональної маси цих клітин уже втрачена, а із часом така **втрата продовжує прогресувати зі швидкістю 4-7% наявної клітинної маси на рік**, а острівці Лангерганса поступово заміщують амілоїдний білок. Втрата маси β -клітин і погіршення їхньої функції пришвидшуються за надлишкової маси тіла / ожиріння, інфекційних процесів, стресів, нездорового способу життя. Ці тенденції обумовлюють невдачу монотерапії, потребу в застосуванні подвійних, а згодом і потрібних комбінацій (Das A. et al., 2023). З огляду на таку прогресувальну природу ЦД 2 типу важливим аспектом його лікування є **суворий глікемічний контроль**. Доказова база свідчить, що агресивний контроль глікемії має не лише короткотермінові, а й довготермінові переваги (UKPDS, 1998). Незважаючи на широку доступність різноманітних пероральних глюкозознижувальних препаратів (ПГЗП), цільові показники глікемії, рекомендованих сучасними настановами, досягає лише незначна кількість пацієнтів (Ashraf H. et al., 2021; Rodbard H.W. et al., 2009; Pérez S.M. et al., 2012). Традиційний підхід до лікування ЦД 2 типу є покроковим і передбачає модифікацію способу життя, за неефективності – монотерапію ПГЗП, а згодом – комбіновану терапію (табл.). Однак цей підхід має певні обмеження, зокрема, не завжди дозволяє швидко досягти та підтримувати глікемічні цілі хворого. Через клінічну інерцію також нерідко відтермінується перехід із монотерапії на комбіноване лікування. Ці **недоліки покрокового підходу спричиняють розвиток епізодів гіпоглікемії та зростання ризику мікро- і макроваскулярних**

ускладнень. Саме тому в наш час рекомендується проактивний агресивний підхід із застосуванням тієї самої послідовності дій, але з раннім упровадженням фармакотерапії та її інтенсифікацією. Раннє застосування комбінованої терапії забезпечує швидкий і потужний ефект, покращуючи глікемічний профіль пацієнта без достовірного збільшення кількості побічних ефектів (Del Prato S. et al., 2005). Безсумнівно, комбінована терапія хронічних захворювань, у т. ч. ЦД, має застосовуватися у вигляді фіксованих комбінацій (ФК), оскільки це знижує сумарний тягар препаратів, отже, покращує прихильність до лікування.

Таблиця. Міжнародні рекомендації щодо застосування ФК ПГЗП (Kalra S. et al., 2020)

Організація, рік	Рекомендація щодо комбінації двох ПГЗП
Міжнародна федерація діабету, 2017	Другий ПГЗП слід додавати, якщо монотерапія метформіном (або іншим препаратом) є недостатньо ефективною для досягнення чи подальшої підтримки цільового показника HbA_{1c} . Оптимальними другими препаратами є засоби групи сульфонілсечовини (крім глібенкламід), інгібітори дипептидилпептидази-4, ІНЗКТГ-2 чи інгібітори α -глюкозидази. Якщо пріоритетом лікування є зниження маси тіла, а пацієнт може собі дозволити ці препарати із фінансового погляду, можна застосувати агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1. Обираючи оптимальний другий ПГЗП, лікар первинної ланки повинен урахувати вік і масу тіла хворого, наявні ускладнення та тривалість хвороби.
Американська діабетологічна асоціація, 2020	Якщо цільового показника HbA_{1c} не досягнуто через ≈ 3 міс лікування і в хворого відсутні атеросклеротичні серцево-судинні захворювання чи хронічні захворювання нирок, слід призначити подвійну комбінацію метформіну, а також представника однієї з таких груп, як препарати сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, ІНЗКТГ-2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, базальні інсуліни. Режим антигіперглікемічного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та серцево-судинними захворюваннями має включати ІНЗКТГ-2 чи агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду із продемонстрованими кардіоваскулярними перевагами.
Всесвітня організація охорони здоров'я, 2018	Слід призначити препарати сульфонілсечовини пацієнтам із ЦД 2 типу, які не досягли глікемічного контролю за допомогою монотерапії метформіном або мають протипоказання до нього. Якщо хворий не досяг глікемічного контролю за допомогою метформіну та/або препарату сульфонілсечовини, необхідно призначити людський інсулін. Якщо інсулін не підходить, можна додати інгібітор дипептидилпептидази-4, ІНЗКТГ-2 чи тіазолідиндіон.

Примітка: HbA_{1c} – глікований гемоглобін; ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного коотранспортера глюкози 2 типу.

Ключовими аспектами створення та вибору ФК є різний механізм дії компонентів комбінації, відсутність суттєвих відмінностей у фармакокінетиці цих компонентів, відсутність складників, здатних спричинити супраадитивну токсичність, а також відповідність сучасним рекомендаціям (John M. et al., 2015; Evans V., Pollock A.M., 2015).

ФК мають низьку вагомий перевага, як-от синергетична дія компонентів комбінації, мала сумарна кількість таблеток для щоденного прийому, низький ризик побічних ефектів, низька вартість лікування, хороша прихильність до терапії (за рахунок простого дозування). За прийому ФК також є меншою імовірність помилок у режимі прийому препарату та може бути легшим контролем за терміном придатності ліків. Зазначені переваги забезпечують кращу ефективність порівняно з монотерапією (Kaplan S. et al., 2015; Kaplan W., 2004).

Найпоширенішим компонентом ФК для лікування ЦД 2 типу є метформін; натомість другим компонентом можуть бути ПГЗП різних груп (Kalra S. et al., 2020), наприклад, препарати сульфонілсечовини, які поряд із метформіном мають більшу здатність знижувати глікований гемоглобін (HbA_{1c}), ніж інші ПГЗП (Jindal S., Kalra S., 2020). Ранній початок лікування сучасними препаратами сульфонілсечовини дозволяє досягнути максимальних переваг у зниженні глікемії та сприятливих відтермінованих наслідків (Kalra S. et al., 2015). Запорука успішного застосування препаратів сульфонілсечовини у поєднанні з метформіном – відмінний від останнього

механізм дії, тобто сприяння секреції інсуліну (Das A. et al., 2023). Під час обрання препарату сульфонілсечовини варто звернути увагу на глімепірид, якому притаманна менша частота епізодів гіпоглікемії порівняно із традиційними препаратами сульфонілсечовини за рахунок у 2-3 рази нижчої зв'язувальної здатності та швидких процесів асоціації/дисоціації зі своїми рецепторами (Briscoe V.J. et al., 2010). Для глімепіриду проведено оцінку його кардіоваскулярних впливів відповідно до вимог Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Проведене із цією метою дослідження Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimperide in Type 2 Diabetes (CAROLINA) показало, що ризик кардіоваскулярних подій в осіб із ранніми стадіями ЦД 2 типу та підвищеним кардіоваскулярним ризиком був приблизно однаковим за прийому глімепіриду і лінагліптину. Рівні артеріального тиску, ліпідів крові, глюкози плазми крові натще та загальне зниження HbA_{1c} у групах дослідження також достовірно не відрізнялися (Rosenstock J. et al., 2019). Водночас для глімепіриду доведено глікемічну перевагу над ситагліптіном: при додаванні другого препарату до метформіну в групі глімепіриду $HbA_{1c} >7\%$ спостерігався достовірно рідше, ніж у групі ситагліптину (72 проти 77%) (GRADE, 2021). У випробуванні M. Ridderstrale та співавт. (2014) через 104 тиж спостереження глімепірид та емплагліфлозин забезпечували однакове зниження HbA_{1c} . Проспективне когортне дослідження за участю 21 451 стаціонарного пацієнта із ЦД 2 типу та хронічною серцевою недостатністю показало, що довготривале лікування глімепіридом зумовлювало зменшення кількості госпіталізацій, і звернень по невідкладну допомогу, асоційованих із серцевою недостатністю, а також із меншою кількістю госпіталізацій щодо інфаркту міокарда чи інсульту (He W. et al., 2022).

Ефективність та безпечність застосування комбінації метформін/глімепірид добре вивчено в масштабних клінічних випробуваннях. Наприклад, у відкритому рандомізованому багаточетовому дослідженні START порівнювали ефективність та безпеку метформіну в поєднанні з глімепіридом і ситагліптіном у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не приймали фармакотерапевтичних препаратів або не досягли контролю ЦД за допомогою монотерапії метформіном. Через 12 тиж середнє зниження HbA_{1c} порівняно з вихідним рівнем було достовірно вищим у групі метформіну/глімепіриду (0,42 проти 0,30% у групі метформіну/ситагліптину; $p=0,001$). У групі метформіну/глімепіриду також спостерігалось достовірне зменшення рівня глюкози плазми крові натще та постпрандіального рівня глюкози (Devarajan T.V. et al., 2017). В іншому дослідженні додавання глімепіриду до метформіну зумовлювало достовірно швидше зниження рівня HbA_{1c} порівняно з піоглітазоном (Umpierrez G. et al., 2006).

Обсерваційне випробування, проведене в умовах реальної клінічної практики ($n=7058$), продемонструвало, що призначення комбінації метформін/глімепірид забезпечує зниження середнього рівня HbA_{1c} на 1,33%. На тлі додавання цієї комбінації $\frac{1}{2}$ пацієнтів, які до того отримували інсулін, вдалося знизити його дозу. Ефективність ФК метформін/глімепірид як хорошу чи відмінну оцінили 97,3% лікарів, а переносимість – 96,6% (Prasanna Kumar K. et al., 2021).

На фармацевтичному ринку України ФК метформін/глімепірид представлено, зокрема, вітчизняним препаратом Глімерія-М (АТ «Київський вітамінний завод»). У випробуванні з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів Глімерія-М та оригінальної комбінації метформіну з глімепіридом на підставі статистичного аналізу параметрів C_{max} та AUC_{0-1} для обох діючих речовин порівнюваних препаратів було доведено біоеквівалентність тестованого препарату (Глімерія-М) референтному.

Цінова доступність цієї комбінації сприяє високій прихильності до лікування ЦД 2 типу, отже, підвищує ефективність терапії. Глімерія-М є вдалим варіантом другого кроку ступінчастого алгоритму лікування ЦД 2 типу, який передбачає застосування ФК ПГЗП на основі метформіну. Слід зауважити, що раннє призначення комбінованої терапії діабету дозволяє не лише швидко досягти нормалізації глікемічного профілю, а й отримати довгострокові переваги лікування (меншу кількість мікро- та макроваскулярних ускладнень, зокрема серцево-судинних).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Лариса Стрільчук



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



КОМБІНАЦІЯ МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

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

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