

Комбинированная сахароснижающая терапия при СД 2 типа: почему, когда, как?

Значительная часть больных сахарным диабетом (СД) 2 типа вынуждены принимать сразу два или даже три сахароснижающих препарата, поскольку монотерапия не всегда обеспечивает достижение или поддержания контроля гликемии. Почему так происходит, когда начинать комбинированное лечение и каким комбинациям сахароснижающих средств отдать предпочтение, чтобы добиться наилучших результатов? На эти вопросы мы постараемся ответить в данной статье.

Почему возникает необходимость в назначении комбинированной терапии при СД 2 типа?

Хорошо известно, что улучшение гликемического контроля имеет важнейшее значение для снижения риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. В связи с этим основной концепцией лечения СД 2 типа на современном этапе является интенсивный подход к сахароснижающей терапии, предполагающий обязательное достижение целевых показателей гликемии (лечение до цели).

Согласно современным рекомендациям для большинства больных СД 2 типа целевым является уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) ниже 7%. Однако в ряде случаев он может быть несколько повышен (до 7,5-8% при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, при высоком риске гипогликемии и ее неблагоприятных последствий, при небольшой ожидаемой продолжительности жизни и др.) или же снижен (до 6,5% у относительно молодых пациентов с непродолжительным анамнезом заболевания, без тяжелых сопутствующих заболеваний и выраженных диабетических осложнений).

На ранних этапах заболевания достичь целевых уровней гликемии позволяет сахароснижающая монотерапия, однако с течением времени ее эффективность снижается и контроль заболевания утрачивается. Почему так происходит?

Дело в том, что СД 2 типа является хроническим и в большинстве случаев неуклонно прогрессирующим заболеванием, что означает непрерывное ухудшение функции β -клеток поджелудочной железы со все более выраженным снижением секреции инсулина и повышением уровня глюкозы крови. В исследовании UKPDS было показано, что уже при манифестации СД 2 типа функционирует только 50% β -клеток. Дальнейшая потеря функционирующих β -клеток составляет в среднем 4% в год. В результате через три года после установления диагноза СД 2 типа только у половины больных на фоне монотерапии поддерживался рекомендованный уровень HbA_{1c}, а к 9-му году наблюдения удержание целевого уровня наблюдалось менее чем у 25% пациентов.

Таким образом, рано или поздно большинство больных СД 2 типа нуждаются в усилении сахароснижающей терапии — сначала повышением дозы препарата в монотерапии, затем в назначении комбинации пероральных сахароснижающих средств, а позже и инсулинотерапии.

Преимущества раннего начала комбинированной сахароснижающей терапии

Многие врачи несвоевременно усиливают сахароснижающую терапию (увеличивают дозы и добавляют другие препараты) из-за боязни развития побочных эффектов, в результате чего пациенты могут долго находиться в состоянии декомпенсации. Ретроспективный анализ крупной электронной базы данных медицинских записей США (n=12 566) показал, что половина больных с нецелевыми показателями гликемии (средний уровень HbA_{1c} 8%) получают монотерапию метформином еще в течение 14 мес (A.Z. Fu et al., 2011). То есть, у каждого второго пациента с некомпенсированным СД на протяжении года и более не проводится интенсификация лечения. И это является серьезной ошибкой. Ни в коем случае не стоит дожидаться повышения

HbA_{1c} до 8-9-10%, поскольку все это время больной подвергается высокому риску развития диабетических осложнений. Кроме того, в условиях хронической гипергликемии быстрее снижается функция β -клеток (феномен глюкозотоксичности), то есть быстрее прогрессирует заболевание. Даже если через некоторое время будет достигнута компенсация, нивелировать вред, нанесенный гипергликемией в прошлом, уже нельзя.

Согласно современным рекомендациям, если через 3 мес после назначения лечения или его коррекции уровень HbA_{1c} превышает индивидуально определенный целевой показатель, терапию следует незамедлительно интенсифицировать. Более того, некоторые эксперты настаивают на необходимости упреждающего подхода, то есть коррекции схемы лечения еще до того, как показатели гликемии выйдут из-под контроля. Существует мнение, что такой подход обеспечивает лучший контроль гликемии в долгосрочной перспективе.

И наконец, переход к комбинированной терапии может быть целесообразным и у тех пациентов, которые плохо переносят высокие дозы метформина из-за гастроинтестинальных побочных эффектов, а средние дозы уже не могут удерживать гликемический контроль. Дело в том, что в случае комбинированной сахароснижающей терапии контроль гликемии удается поддерживать меньшими дозами каждого из компонентов, что улучшает переносимость и безопасность лечения.

Когда целесообразна инициальная комбинированная сахароснижающая терапия?

Из всех сахароснижающих средств только инсулин обладает практически неограниченной, дозозависимой сахароснижающей активностью, то есть даже при очень высоких исходных показателях гликемии можно добиться ее нормализации с помощью инсулинотерапии, просто назначив более высокие дозы препарата. В то же время сахароснижающая активность других препаратов ограничена. Так, производные сульфонилмочевины и метформин в настоящее время являются самыми мощными неинсулиновыми сахароснижающими препаратами и обеспечивают в монотерапии снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 1,5-2,0%. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) приводит к снижению HbA_{1c} в среднем на 0,8-1,1%, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) — всего на 0,4-0,8%.

Очевидно, что если за помощью обращается больной с исходно высокими показателями гликемии (HbA_{1c} 8,5-9% и выше) или же пациент с уже развившимися осложнениями диабета, что позволяет предположить длительный анамнез заболевания до момента его выявления, монотерапия не сможет обеспечить достижение контроля. Поэтому лечение таких больных рационально начинать сразу с комбинации двух сахароснижающих средств, а при очень высоких показателях и с инсулинотерапии.

Рациональный выбор комбинации сахароснижающих средств для пациента с СД 2 типа

В настоящее время СД 2 типа рассматривается как заболевание, возникающее в результате двойного патогенетического дефекта — снижения чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушения выработки этого гормона β -клетками поджелудочной железы. Причем ухудшение функции β -клеток является обязательным механизмом патогенеза СД 2 типа. Доказано, что только снижения чувствительности

тканей к инсулину недостаточно для развития СД 2 типа, так как даже очень выраженная инсулинорезистентность преодолевается за счет компенсаторной гиперинсулинемии при сохранной функции β -клеток. В патогенезе СД 2 типа определенная роль отводится и многим другим механизмам, включая нарушение инкретинового эффекта, повышение секреции контринсулярных гормонов, например глюкагона, гиперпродукции глюкозы печенью и др. Однако первичными и основополагающими все же являются именно два патогенетических дефекта — инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина. Именно на них необходимо в первую очередь воздействовать при назначении терапии.

При выборе комбинации следует учесть, что оптимальным является сочетание препаратов, направленных на разные звенья патогенеза, то есть и на инсулинорезистентность, и на снижение секреции инсулина. Например, не самым рациональным будет выбор для двойной комбинации двух секретогогов, даже из разных групп (например, производного сульфонилмочевины и глинида), как и выбор двух инсулиносенситайзеров (метформина и пиоглитазона).

Исходя из знаний о патогенезе СД 2 типа, наиболее целесообразной является комбинация инсулиносенситайзера и секретогога, а именно метформина и препарата сульфонилмочевины.

Выбор в пользу этих сахароснижающих средств обусловлен сразу несколькими факторами: высокой сахароснижающей активностью, солидной доказательной базой, огромным опытом клинического применения, благоприятным профилем безопасности, доступностью, высокой фармакоэкономической эффективностью и др.

По совокупности этих факторов среди инсулиносенситайзеров пиоглитазон существенно уступает метформину, особенно с учетом способности метформина влиять на жесткие конечные точки, то есть улучшать кардиоваскулярные исходы, что было доказано в исследовании UKPDS. Именно по этой причине метформин сегодня является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа согласно всем современным международным и национальным клиническим руководствам. С метформина (например, препарата Сioen) начинается лечение у большинства больных с СД 2 типа, если нет противопоказаний к его назначению. Среди секретогогов по многим параметрам производные сульфонилмочевины превосходят глиниды, которые так и не приобрели большой популярности у эндокринологов. Препараты таких групп, как ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, ингибиторы α -глюкозидазы, воздействуют на второстепенные звенья патогенеза СД 2 типа, обладают менее выраженной сахароснижающей активностью, меньшей доказательной базой и опытом применения, а также многие из них являются более дорогостоящими по сравнению с метформином и производными сульфонилмочевины. Поэтому в настоящее время в рутинной практике они используются в основном как препараты третьей линии в составе комбинированной терапии (в добавление к метформину и препарату сульфонилмочевины), а также на более ранних этапах алгоритма у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к назначению метформина или препаратов сульфонилмочевины.

Как уже было отмечено, комбинация метформина и производных сульфонилмочевины оказывает влияние на все основные

звенья патогенеза СД 2 типа и таким образом эти препараты обладают синергетическим действием. Сахароснижающий эффект метформина связан с улучшением усвоения глюкозы тканями за счет повышения их чувствительности к инсулину, со снижением продукции глюкозы печенью и уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике. Препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела, а также обладает рядом дополнительных положительных эффектов (кардиопротекторным, гиполипидемическим и др.). Механизм действия препаратов сульфонилмочевины основан на их способности стимулировать образование и секрецию эндогенного инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Таким образом, наиболее частыми клиническими сценариями назначения комбинированной сахароснижающей терапии с учетом современных рекомендаций являются:

- стартовая терапия метформином, например Сioen, с переходом на комбинацию метформина и препарата сульфонилмочевины (например, Сioen и Манинил или комбинированный препарат Глибомет) в тех ситуациях, когда на монотерапии метформином не достигнут или утрачен контроль гликемии (то есть уровень HbA_{1c} превышает индивидуально подобранный целевой уровень); сюда же относятся и случаи, когда доза метформина не может быть повышена до максимальной терапевтической из-за непереносимости (гастроинтестинальных побочных эффектов);

- стартовая терапия метформином, например Сioen, с добавлением препарата другой группы в случае недостижения или утраты контроля гликемии на монотерапии (как правило, при наличии противопоказаний к применению производных сульфонилмочевины);

- стартовая терапия препаратом сульфонилмочевины, например Манинилом, (как правило, при наличии противопоказаний к назначению метформина) с дальнейшим добавлением препарата другой группы при утрате контроля гликемии;

- стартовая комбинированная сахароснижающая терапия метформином и препаратом сульфонилмочевины (например, Сioen и Манинил или комбинированный препарат Глибомет), реже другими комбинациями, при исходно выраженной декомпенсации заболевания (HbA_{1c} >8,5%) или наличии диабетических осложнений.

При недостаточной эффективности двойной комбинации дозы препаратов увеличивают до максимальных, но только при условии их хорошей переносимости. Если и этого недостаточно, назначается комбинация трех препаратов или добавляется инсулинотерапия.

Метформин и глибенкламид: доказательная база

Одной из наиболее широко используемых комбинаций метформина с препаратами сульфонилмочевины является сочетание метформина и глибенкламида. Эти препараты можно использовать отдельно, например Сioen и Манинил, что позволяет более гибко титровать дозы каждого из компонентов, или же в виде фиксированной комбинации, например препарата Глибомет, что более удобно для пациента и повышает комплаенс.

В последнее время в фокусе внимания диabetологов находится кардиоваскулярная безопасность производных сульфонилмочевины и особенно глибенкламида ввиду его меньшей селективности в отношении β -клеток. Действительно, препараты этой группы уступают с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые исходы метформину, который показал в исследовании UKPDS значимый кардиопротекторный эффект. Но отличаются ли между собой по этому параметру отдельные представители препаратов

сульфонилмочевини второго поколения, к которым относятся глибенкламид, гликлазид, глимепирид? Результаты исследований по этому вопросу весьма противоречивы, что дает возможность экспертам делать разнонаправленные выводы, а исследователям продолжать изучение этого вопроса. В декабре 2012 г. были опубликованы результаты одного из наиболее свежих исследований по этой проблеме. Группа ученых из Канады (Juurlink D.N. et al.) изучили частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции больных СД 2 типа высокого риска — пожилых пациентов (66 лет и старше), госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или для проведения чрескожного коронарного вмешательства и получавших глибенкламид ($n=1690$) или гликлазид ($n=984$). Первичной комбинированной конечной точкой была частота таких событий, как смерть и госпитализация по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности в течение двух лет наблюдения. Анализ показал, что исследуемые препараты не отличались по влиянию на сердечно-сосудистые исходы — ОР первичной конечной точки для глибенкламида составил 1,01 (95% ДИ от 0,86 до 1,18).

Комбинация метформина и глибенкламида применяется в клинической практике уже несколько десятилетий, и за это время была накоплена солидная доказательная база ее эффективности и безопасности. Проведенные исследования подтвердили улучшение гликемического контроля на фоне приема комбинации метформина и глибенкламида по сравнению с монотерапией каждым из компонентов, как при переходе с монотерапии на комбинацию, так и в случае инициальной комбинированной терапии. Важно отметить, что при этом частота нежелательных явлений и частота досрочного прекращения лечения по причине их развития была в группах комбинированной терапии такой же или даже ниже, чем в группах монотерапии глибенкламидом или метформином. Очевидно, лучшая переносимость была связана с более низкими дозами компонентов комбинации по сравнению с монотерапией.

В 16-недельном многоцентровом двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, проведенном во Франции с участием 411 больных (Matte M. et al., 2002), изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии метформином и глибенкламидом у пациентов с СД 2 типа, у которых не удавалось контролировать заболевание с помощью монотерапии метформином. Испытуемых рандомизировали в четыре группы: монотерапии метформином 500 мг, монотерапии глибенкламидом 5 мг, комбинированной терапии метформином и глибенкламидом 500/2,5 мг или 500/5 мг. В группах комбинированной терапии было достигнуто более значительное снижение HbA_{1c} (на 0,91-1,2% по сравнению с 0,19-0,33% в группах монотерапии, $p<0,05$) и глюкозы крови натощак (на 2,34-2,62 ммоль/л по сравнению с 0,57-0,73 ммоль/л в группе монотерапии, $p<0,05$). Уровень $HbA_{1c}<7\%$ был достигнут у 64-75% в группах комбинированного лечения и только у 38-42% — в группах монотерапии ($p=0,001$). Среднее изменение массы тела за 16 недель было ≤ 1 кг. Серьезных нежелательных явлений в группах комбинированной терапии не было зарегистрировано.

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, проведенном в Италии, принимали участие 88 больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем заболевания (исходный уровень HbA_{1c} $8,0\pm 1,0\%$; длительность диабета $9,8\pm 8,2$ года). Они были распределены в три группы: монотерапии метформином (доза титровалась от 500 до 3000 мг/сут), глибенкламидом (5-15 мг/сут) и двойной комбинированной терапии (метформин от 400 до 2400 мг/сут и глибенкламид от 2,5 до 15 мг/сут) (Tosi F. et al., 2003). В ходе исследования целевого уровня $HbA_{1c}\leq 6\%$ достигли четыре пациента группы метформина (10%), семь больных из группы глибенкламида (17,1%) и 31 пациент группы комбинированной терапии (39,2%). Различия в пользу комбинированной терапии по сравнению с монотерапией по средним показателям

HbA_{1c} были статистически достоверными ($p<0,0001$ для обоих сравнений).

Целью еще одного итальянского исследования было сравнить эффективность фиксированной комбинации 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина (препарат Глибомет) и монотерапии глибенкламидом в дозе 5 мг/сут, то есть превышающей дозировку фиксированной комбинации в два раза. В исследовании участвовали 40 больных с избыточным весом или ожирением, средний возраст 55,86 года, средняя продолжительность СД 2 типа — 9,37 года. По окончании 6-месячного периода активной терапии авторы сделали вывод о более высокой эффективности фиксированной комбинации в достижении целевых показателей углеводного обмена (D'Argenzio R. et al., 1996).

Эффективность стартовой комбинированной терапии глибенкламидом и метформином была изучена в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Garber A. et al. (2002) с участием 806 больных СД 2 типа средней продолжительностью три года, у которых

контроль гликемии не был достигнут на фоне мероприятий по коррекции образа жизни. Пациентов случайным образом распределяли в четыре группы: плацебо; глибенкламид 2,5 мг/сут; метформин 500 мг/сут; фиксированная комбинация глибенкламида и метформина (1,25/250 мг или 2,5/500 мг один раз в сутки). После 4-недельной терапии фиксированными дозами разрешалось титровать дозы в течение последующих 8 недель для достижения оптимального контроля гликемии. Результаты терапии оценивались на 20-й неделе. У больных из группы лечения фиксированной комбинацией отмечалось более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (в среднем 1,48-1,53%) по сравнению с группами плацебо (0,21%; $p<0,001$ в сравнении с обеими дозировками фиксированной комбинации), глибенкламида (1,24%; $p<0,05$) и метформина (1,03%; $p<0,001$). Кроме того, наблюдались статистически достоверные преимущества фиксированной комбинации в нормализации гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

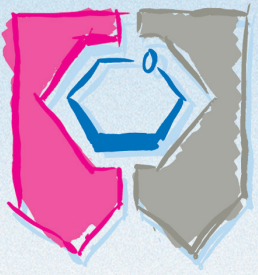
Подводя итог, можно заключить, что рано или поздно большинство больных СД 2 типа нуждаются в усилении сахароснижающего лечения — сначала повышении дозы препарата в монотерапии, затем в назначении комбинации пероральных сахароснижающих средств, а позже и инсулинотерапии.

Переход на комбинированное лечение необходим при недостаточной эффективности (отсутствие контроля гликемии) через три месяца монотерапии в максимальных терапевтических дозах, а также у пациентов, которые плохо переносят высокие дозы метформина из-за желудочно-кишечных побочных эффектов, когда средние дозы уже не могут удерживать гликемический контроль.

У некоторых пациентов целесообразно сразу начинать лечение с комбинированной сахароснижающей терапии — при исходно высоких показателях гликемии (HbA_{1c} 8,5-9% и выше) или при уже развившихся осложнениях СД, что позволяет предположить длительный анамнез заболевания до момента его выявления.

Подготовил Вячеслав Килимчук





ГЛИБОМЕТ®

Г Л И Б Е Н К Л А М И Д М Е Т Ф О Р М И Н

ДВА ПОДХОДА



ОДНА ЦЕЛЬ

Р.с. UA716601/01, приказ МОЗ № 274 от 05.04.2013

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Комбинация глибенкламида и метформина, действие которой заключается в том, что происходит стимулирование процесса секреции эндогенного инсулина, вызванное глибенкламидом, и значительное повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет действия метформина. Это приводит к значительному синергическому эффекту, который позволяет уменьшить дозу каждого компонента препарата, снижая таким образом чрезмерную стимуляцию β -клеток поджелудочной железы и риск развития их функциональной недостаточности, значительно снижает риск возникновения побочных эффектов. **ПОКАЗАНИЯ.** Инсулинонезависимый сахарный диабет, если уровень гликемии невозможно контролировать с помощью только диеты или диеты с применением производных сульфонилмочевины или бигуанидов. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к глибенкламиду, метформину или любому компоненту препарата, латентный сахарный диабет, диабетическая кома или прекома, уровень креатинина в сыворотке крови > 12 мг/л, лактатный ацидоз в анамнезе, тяжелые нарушения функции печени или почек, лечение диуретиками или антигипертензивными средствами, которые могут вызвать нарушение функции почек, проведение внутривенной урографии, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы с декомпенсацией сердечной деятельности, кардиогенный или токсический шок, нарушение периферического артериального кровообращения, тяжелые заболевания дыхательных путей, хронический алкоголизм, соблюдение низкокалорийной диеты или голодания, тяжелые формы дистрофических заболеваний, острое обильное кровотечение, шоковое состояние, гангрена, период за 2 дня до и на протяжении 2 дней после оперативного вмешательства, период беременности и кормления грудью, дети. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Редко — развитие гипогликемии; кожно-аллергические реакции; обратимые нарушения кроветворения. Иногда — головная боль, тошнота, анорексия, гастралгия, рвота, диарея, требующие прекращения лечения. Описанные в литературе случаи возможного развития метаболического ацидоза во время лечения метформином отмечаются нечасто. Однако достоверно выявлено, что у пациентов с факторами риска, такими как почечная и острая сердечно-сосудистая недостаточность, это состояние очень быстро может принять тяжелое течение, если лечение препаратом не прекратить немедленно. При неблагоприятном течении СД сообщалось о случаях повышения уровня молочной кислоты в сыворотке крови, повышения коэффициента лактат/пируват, снижения pH крови и гиперозотеми. При приеме алкоголя во время лечения препаратом возможно развитие метаболического ацидоза. Два подхода — влияние на два звена патогенеза СД 2-го типа. Метформин — на инсулинорезистентность, глибенкламид — на сниженную продукцию инсулина. Цель в лечении СД 2-го типа — нормализация уровня повышенной гликемии.

Информация о лекарственном средстве.
Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками



BERLIN-CHEMIE
MENARINI