

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Караченцев Ю. И., Казаков А. В., Романова И. П., Чернявская И. В., Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua*

Сахарный диабет (СД) 2 типа является тяжелым хроническим заболеванием, при котором значительно повышен риск развития специфических микро- и макрососудистых осложнений; сосудистых катастроф, ранней инвалидизации и смертности.

СД 2 типа остается на сегодняшний день не только одной из крупнейших всемирных проблем, но эпидемия его приобретает все большее распространение и носит характер пандемии [1].

Среди Европейских стран распространенность СД в общей популяции составляет 4–6 % [2].

По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF) ожидается увеличение числа больных СД 2 типа к 2035 г. до 592 млн (в 2013 г. этот показатель составлял 382 млн) [3].

В Украине, как и во всем мире, число больных СД увеличивается, в первую очередь, за счет СД 2 типа. По данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины по состоянию на 01.01.2014 г. в нашей стране насчитывается 1380,0 тыс. больных СД, из них — 90 % больных СД 2 типа [4].

В связи с указанным вопросы лечения СД 2 типа являются приоритетными.

Современная терапевтическая стратегия борьбы с СД направлена на максималь-

но эффективное предупреждение прогрессирования заболевания и его осложнений. Акцент также делается на устранение сопутствующих факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений и связанных с этим затрат [5, 6].

Успех лечения СД 2 типа определяет, с одной стороны, прогноз жизни пациентов, а с другой — снижение расходов на лечение этого тяжелого хронического заболевания.

На современном этапе осуществляется многофакторный подход к лечению СД 2 типа: коррекция углеводного обмена, постоянный мониторинг артериального давления (АД), уровня липидов в крови, определение коагуляционных свойств крови и т. д.

С целью улучшения помощи больным СД 2 типа за последние годы определились новые тенденции в целях терапии, интенсификации лечения. Для каждого пациента индивидуально учитывается ожидаемая продолжительность жизни, длительность заболевания, наличие сосудистых осложнений, риск развития гипогликемических состояний.

На выбор индивидуальных целей достижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) могут оказывать влияние мотивация, приверженность к лечению, уровень образования пациента, использование других лекарственных средств.

Несмотря на многочисленные подходы к терапии СД 2 типа и наличие различных классов сахароснижающих препаратов, у подавляющего большинства пациентов не удается достичь компенсации углеводного обмена. В связи с этим более раннее назначение комбинации субмаксимальных доз различных групп пероральных сахароснижающих препаратов может значительно улучшить гликемический контроль без увеличения частоты побочных эффектов.

Комбинированная терапия показана:

- при недостижении целевых показателей гликемии через 3 мес. от начала лечения;
- при выраженной декомпенсации углеводного обмена (уровне $HbA_{1c} > 9\%$);
- больным с осложнениями уже при выявлении заболевания, когда необходимо более быстрое достижение компенсации углеводного обмена.

Потенциальные преимущества комбинации фиксированных доз пероральных сахароснижающих препаратов по сравнению с приемом отдельных их компонентов:

- лучшая приверженность пациента к терапии — увеличение примерно на 30 % по сравнению с использованием свободных комбинаций;
- более низкая стоимость;
- более высокая эффективность — более раннее достижение терапевтических целей;
- меньшее количество побочных эффектов, в том числе гипогликемических состояний;
- возможность комбинировать препараты с взаимодополняющими механизмами действия;
- улучшение соблюдения режима лечения и, следовательно, контроля заболевания.

Каждый отдельный препарат действует преимущественно на одно или два патофизиологических нарушения при СД 2 типа, поэтому с учетом сложности патогенеза данного заболевания, маловероятно, чтобы один препарат мог длительное время обеспечивать адекватный гликемический контроль. Это отчетливо продемонстрировано еще в исследовании UKPDS — результаты

лечения больных с впервые диагностированным СД 2 типа и избыточной массой тела показали, что через 3 года использования диетотерапии, метформина, сульфонилмочевины или инсулина уровень $HbA_{1c} < 7\%$ сохранялся менее чем у половины пациентов. В дальнейшем контроль уровня глюкозы в крови продолжал ухудшаться, и через 6 лет лечения таких больных было всего 12–37 %, а через 9 лет — 11–24 % [7].

В обновленных совместных рекомендациях 2012 г. Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), в которых резюмированы результаты крупных исследований последних лет в области клинической диабетологии [8], отмечается, что в ряде исследований были показаны преимущества добавления третьего неинсулинового препарата к комбинации двух препаратов. В таких случаях пациента необходимо тщательно мониторировать и избегать ситуаций, когда на протяжении многих месяцев не удается контролировать гипергликемию.

Подчеркивается, что при использовании тройных комбинаций очень важно применять препараты с взаимодополняющими механизмами действия.

В клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» проведено лечение больных СД 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом Трипрайд производства «Micro Labs Ltd» (Индия) [9]. В состав препарата Трипрайд входят: глимепирид — 2 мг, метформина гидрохлорид замедленного высвобождения — 500 мг и пиоглитазон — 15 мг. По данным проведенного исследования, в том числе и с учетом отдаленных результатов, сделано заключение, что при назначении Трипрайда достигается снижение HbA_{1c} на 0,6 %, что сопоставимо с одновременным назначением трех препаратов, снижающих уровень HbA_{1c} на 0,4; 0,3; 0,5 %, соответственно и требует меньших материальных затрат.

Как было уже сказано, в состав препарата «Трипрайд» производства «Micro Labs Ltd», Индия входят глимепирид, метформин и пиоглитазон. Два первых составляющих уже давно и прочно положительно

зарекомендовали себя в лечении СД 2 типа. Имеется достаточно обширная доказательная база. Относительно пиоглитазона в последние 1–2 года появились единичные публикации касающиеся того, что прием препарата связан с увеличением рака мочевого пузыря [10–12]. Обращаем внимание на то, что в этих публикациях подчеркивается дозозависимый эффект и длительный прием препарата. Вместе с тем, пиоглитазон входит в последние рекомендации по лечению СД 2 типа [8], в которых акцентируется внимание на положительные эффекты этого препарата. Нельзя забывать о том, что пациенты с СД 2 типа часто страдают различными заболеваниями печени, в том числе стеатозом. К настоящему времени имеются данные о том, что пациентам с жировым гепатозом показано лечение пиоглитазоном [13–15]. При стеатозе, сопровождающимся умеренными отклонениями от нормальных значений печеночных проб, этот сенситайзер инсулина оказывает благоприятное действие. Пиоглитазон не элиминируется почками и поэтому ограничений при хронических заболеваниях почек в его использовании нет.

Были проанализированы отдаленные результаты (12 месяцев) лечения препаратом Трип्राйд [16], которые продемонстрировали его клиническую эффективность, отсутствие отрицательного влияния на уровень трансаминаз, конечных продуктов азотистого обмена, снижение маркера сосудистых осложнений — микроальбуминурии и стабилизация массы тела пациентов.

Для пациентов с СД 2 типа возможность упрощения схемы пероральной антидиабетической терапии является очень важной. Сочетание двух или трех препаратов в одной лекарственной форме не только позволяет комплексно воздействовать на секрецию инсулина и инсулинорезистентность, обеспечивая долгосрочный гликемический контроль, но и значительно упрощает режим применения препарата, а значит и приводит к повышению приверженности пациента к назначаемой терапии. А если пациент с СД 2 типа находится на приеме у семейного врача, доктору значительно удобнее назначить патогенетическую те-

рапию, используя одну таблетированную форму [17].

Назначение комбинированных сахароснижающих препаратов уже на ранних стадиях СД является вполне оправданным. На сегодняшний день, выбор таких препаратов должен основываться на необходимости адекватного влияния на все звенья патогенеза СД. К таким комбинациям относятся препараты, в состав которых входят метформин и производные сульфонилмочевины — препарат Дианорм М (метформин 500 мг + гликлазид 80 мг), Дибизид М (метформин 500 мг + глипизид 5 мг) производства «Micro Labs Ltd» (Индия), которые также могут успешно назначаться как в дебюте СД 2 типа, так и на различных этапах течения этой сложной патологии.

Доказательства улучшения приверженности больных к терапии фиксированной комбинацией по сравнению с двойной терапией разными препаратами производных сульфонилмочевины и метформина получены в двух ретроспективных когортных исследованиях с общим числом участников 1727 [18–20]. В них включались пациенты, которые только начинали лечение СД, и больные, которых переводили на прием фиксированной комбинации после монотерапии или двойной терапии. Приверженность к терапии выражалась в процентах и определялась как соотношение количества дней приема прописанных препаратов к общему количеству дней за период наблюдения. В общей популяции больных приверженность к лечению была выше при приеме фиксированной комбинации, чем при одновременном приеме двух препаратов — глибенкламида и метформина: 84 против 76 % дней без пропусков приема таблеток ($p < 0,001$). Уровень приверженности был статистически значимо выше у пациентов, которых переводили с монотерапии на прием фиксированной комбинации, чем в группе переключения на двойную терапию разными препаратами глибенкламида и метформина: 77 против 54 % ($p < 0,001$). Кроме того, приверженность существенно улучшалась при переводе с двойной терапии на фиксированную комбинацию (с 71 до 87 %, $p < 0,001$).

Представленные нами литературные данные и результаты собственного клинического опыта по назначению комбинированных сахароснижающих препаратов

с фиксированной комбинацией их составляющих свидетельствуют об их эффективности и оправданности использования в определенных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Levit Sh, Filippov JuI, Gorelyshev AS. *Saharnyj Diabet* 2013; 1:91-102.
- Tron'ko MD. *Zdorov'ja Ukraïny* 2012; 2-3(18-19):10-11.
- Kozak B, Tjota MY, Close KL. *J Diab* 2013; 4:8-17.
- Tron'ko MD, Chernobrov AD. *Endokrymologija: dodatok* 2014; 19(1): 40 p.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Skyler JS, Bergenstal R, Buse J, et al. *Diabetes Care* 2009; 32:187-192. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-9031>
- UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352:854-865. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Diabetes Care* 2012; 35:1364-1379. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Kravchun NA, Karachencev JuI, Kazakov AV, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2011; 3:5-10.
- Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. *Diabetologia* 2012; 55(7):1953-1962. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2538-9>
- Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. *Diabetes Care* 2011; 34:916-922. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1068>
- Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1067>
- Ahmed MH, Byrne CD. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:188-195. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00926.x>
- Ong JP, Younossi ZM. *Clin Liver Dis* 2007; 11:1-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2007.02.009>
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. *Ann Med* 2011; 43:617-649. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.518623>
- Kravchun NA, Kazakov AV, Romanova IP, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2012; 4:73-78.
- Karachencev JuI, Kazakov AV, Romanova IP, Kravchun NA. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 4:58-62.
- Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. *Clin Ther* 2002; 24(3):460-467. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)85047-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)85047-0)
- Blonde L, Wogen J, Kreilick C, et al. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(6):424-431. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00297.x>
- Vlasenko MV. *Novosti Medicyny i Farmacii* 2011; 3(353):12-15.

ФІКСОВАНІ КОМБІНАЦІЇ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ В ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ

Караченцев Ю. І., Козаков О. В., Романова І. П., Чернявська І. В., Кравчун Н. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua

В огляді представлені дані щодо призначення комбінованих цукрознижуючих препаратів із фіксованою комбінацією їх складових.

Авторами акцентовано увагу на виправданості та ефективності їх призначення в певних клінічних ситуаціях.

Показані результати власних досліджень з урахуванням і віддалених результатів.

К л ю ч о в і с л о в а : цукровий діабет 2 типу, глікозильований гемоглобін, комбінований цукрознижуючих препарат.

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Караченцев Ю. И., Казаков А. В., Романова И. П., Чернявская И. В., Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков*

admin@iper.com.ua

В обзоре представлены данные о назначении комбинированных сахароснижающих препаратов с фиксированной комбинацией их составляющих.

Авторами акцентировано внимание на оправданности и эффективности их назначении в определенных клинических ситуациях.

Показаны результаты собственных исследований с учетом и отдаленных результатов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, гликозилированный гемоглобин, комбинированный сахароснижающий препарат.

FIXED COMBINATION OF ANTIDIABETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: FROM THEORY TO PRACTICE

Yu. I. Karachentsev, A. V. Kazakov, I. P. Romanova, I. V. Chernyavskaya, N. A. Kravchun

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

admin@iper.com.ua

In the review it was presented data about using of antidiabetic drugs with a fixed combination of their components.

The authors paid attention of effectiveness appointment of this drugs in certain clinical situations.

It was shown the results of own research taking into account the long-term results.

Key words: type 2 diabetes, glycosylated hemoglobin, combination of antidiabetic drugs.