

ЛЕКЦІЇ

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Кравчун Н. А.

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

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из лидирующих причин заболеваемости, снижения трудоспособности и преждевременной смертности населения во всем мире. В течение последних нескольких десятилетий заболеваемость СД 2 типа значительно возросла. По определению ВОЗ, СД 2 типа признан неинфекционной эпидемией, в связи с чем в 2006 г. принята резолюция ООН о борьбе с этим недугом.

По состоянию на 01.01.2010 г. в Украине состоит на учете 1 183 тыс. больных СД обоих типов, но официальное зарегистрированное число больных в 3–4 раза меньше истинного в силу недостаточно активного выявления больных. Необходимо подчеркнуть, что в нашей стране отмечается неуклонный рост заболеваемости диабетом, который охватывает практически все возрастные группы. Такая сложная эпидемиологическая ситуация диктует необходимость поиска эффективных средств лечения и профилактики СД.

Оптимизация терапии СД на современном этапе должна основываться на *трех* аспектах: *во-первых*, должны использоваться средства, оказывающие высокий антигипергликемический эффект; *во-вторых*, назначенное лекарственное средство должно иметь успех не только у лечащего врача, но и у пациента, а именно, наряду с улучшением клинических показателей, должно иметь минимум побочных эффектов и быть удоб-

ным в применении; *в-третьих*, врач должен быть уверен в исполнительности пациента, что очень сложно прогнозировать у больного пожилого возраста, принимающего препарат несколько раз в день. Поэтому предпочтительным является использование лекарственных препаратов пролонгированного действия.

В 2006 г. был опубликован консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) по медикаментозному лечению СД 2 типа с возможным обновлением в дальнейшем, исходя из результатов новых клинических исследований. Авторы консенсуса использовали применяемые ранее принципы разработки алгоритма лечения.

Дополненный алгоритм, опубликованный в начале 2008 г., представлен на рисунке.

Критериями выбора конкретных сахароснижающих препаратов являются их эффективность в снижении уровня глюкозы, внепанкреатическое действие, которые могут уменьшить количество поздних осложнений, а также уровень безопасности, переносимость, простота использования и затраты на лечение.

На сегодня нет достаточных данных о влиянии сахароснижающих препаратов и их комбинации на развитие осложнений, кроме их дифференцированного воздействия на гликемию, что не позволяет од-



Рис. Алгоритм медикаментозного лечения сахарного диабета 2 типа. При каждом визите напоминать пациенту о необходимости модификации образа жизни. Контролировать HbA_{1C} каждые 3 месяца до тех пор, пока уровень HbA_{1C} не достигнет $< 7\%$, а затем не реже одного раза в 6 месяцев. Терапия должна быть скорректирована или изменена, если $HbA_{1C} < 7\%$.

а — препараты сульфонилмочевины, кроме глибенкламида (глибурида) или хлорпропамида; б — недостаточное количество клинических исследований, подтверждающих его безопасность.

нозначно рекомендовать какой-либо класс сахароснижающих средств или определенную их комбинацию. Иными словами, положительное воздействие терапии на поздние осложнения зависит преимущественно от достигнутого гликемического уровня, а не от каких-либо других конкретных мероприятий, используемых для достижения гликемических целей. В UKPDS сравнивали эффективность препаратов сульфонилмочевины, метформина и инсулин. При этом не было четкого превосходства какого-либо одного препарата над другим относительно возникновения диабетических осложнений. Тем не менее, разные классы препаратов имеют отличную эффективность относительно уменьшения уровня гликемии. Общим принципом при выборе конкретного типа лечения является возможность удерживать гликемию на должном, запланированном уровне. DCCT и UKPDS продемонстрировали корреляцию между уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}) при различных схемах лечения, при этом с течением времени отмечалось развитие и прогрессирование ретинопатии и нефропатии

при обычной схеме лечения. Таким образом, авторы консенсуса считают, что необходимо сравнивать сахароснижающие препараты и их комбинации, в первую очередь исходя из таких их свойств, как эффективность относительно снижения и поддержания уровня HbA_{1C} , а также профиль безопасности, побочные эффекты, переносимость, простота использования и затраты на лечение.

Согласно представленного консенсуса, метформин является первым препаратом, назначаемым больным СД 2 типа при выявлении заболевания наряду с модификацией образа жизни.

Основное патогенетическое действие препарата направлено на торможение синтеза глюкозы в печени и снижение уровня гликемии натощак. Использование метформина в качестве монотерапии позволяет снизить уровень HbA_{1C} приблизительно на $1,5\%$. Он обычно хорошо переносится, причем наиболее часто побочные эффекты наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Монотерапия метформином не сопровождается гипогликемией.

В отличие от многих других сахароснижающих препаратов основным негликемическим эффектом метформина является либо поддержание массы тела на одном уровне, либо незначительное снижение веса. В UKPDS отмечено, что при применении метформина уменьшается количество сердечно-сосудистых осложнений, но эти данные должны быть еще подтверждены. Противопоказанием для назначения метформина является почечная недостаточность, поскольку возможно увеличение риска возникновения молочнокислого ацидоза, хотя данное осложнение встречается крайне редко (менее одного случая на 100 000 пациентов). Однако недавние исследования показали: если клубочковая фильтрация снижается до <30 мл/мин., то назначение метформина является безопасным.

По данным UKPDS, 50% пациентов через 3 года, а 75% — через 9 лет уже нуждаются в комбинированной терапии в связи с неэффективностью монотерапии. При этом постепенная титрация препаратов в монотерапии до максимального дозирования не дает особых преимуществ.

Если при модификации образа жизни и приеме максимальной дозы метформина не удалось снизить уровень глюкозы или в том случае, если не был достигнут целевой уровень HbA_{1c}, в течение 2–3 месяцев в комплекс лечения необходимо добавить второй препарат. Препаратами второй линии являются инсулин или препараты сульфонилмочевины.

Потенциальными преимуществами ранней комбинированной терапии являются: быстрое достижение терапевтических целей, потенциальное снижение риска побочных эффектов при сочетании препаратов в более низких дозах по сравнению с максимальной титрацией дозировки одного препарата, возможность комбинировать пероральные сахароснижающие препараты с различными взаимодополняющими механизмами действия, снижение риска прогрессирования заболевания. При изучении эффективности различных комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов было показано, что наиболее эффективной является комбинация сульфонилмо-

чевина + метформин, использование которой приводит к снижению уровня HbA_{1c} на 1,7%. Указанная комбинация двух препаратов влияет на дефекты СД 2 типа посредством взаимодополняемости механизма действия. Наиболее удачное сочетание или комбинация препаратов — это глимепирид и метформин.

Производным сульфонилмочевины третьего поколения является препарат Амарил® (глимепирид). Препарат был отнесен к новой, третьей генерации по ряду новых качеств: однократный режим приема в сутки, значительно меньшая доза действующего вещества по сравнению с препаратами предшествующих генераций, меньшее количество побочных эффектов и др. Как и традиционные препараты сульфонилмочевины, он стимулирует секрецию инулина в β-клетках поджелудочной железы путем закрытия калиевых каналов, в результате чего открываются кальциевые каналы. Накопление кальция в клетке запускает секрецию инсулина. Однако уже на этом, самом существенном этапе, Амарил® отличается от других производных сульфонилмочевины, которые связываются на клеточной мембране β-клетки с субъединицей рецептора молекулярной массой 140 кДа. Амарил® (глимепирид) связывается с субъединицей этого рецептора массой 65 кДа. Это, во-первых, дает возможность глимепириду в 2,5–3 раза быстрее связаться со своим рецептором по сравнению с другими производными сульфонилмочевины, что обеспечивает быстрое начало действия препарата. Во-вторых, Амарил® способен высвободиться из связи с рецептором в 8–9 раз быстрее, чем обусловлены более редкие гипогликемические реакции при его применении. Следует подчеркнуть, что эффективное снижение глюкозы в крови не сопровождается резким подъемом инсулина. Кроме того, было установлено, что активность инсулинстимулирующего действия глимепирида зависит от уровня глюкозы в крови, что является одним из объяснений меньшего количества гипогликемий при приеме препарата Амарил®, в том числе и при физических нагрузках. Многочисленными исследованиями доказано, что произ-

водные сульфонилмочевины, помимо усиления секреции инсулина, стимулируют инсулиннезависимые эффекты, которые наиболее заметны при применении глимепирида. Молекулярный механизм транспорта глюкозы в мышечных и жировых клетках осуществляется с помощью белков-транспортеров шести типов, в зависимости от органов и тканей, где они выполняют свои функции. В мышечных и жировых клетках эту функцию осуществляет ГЛЮТ-4. Оказалось, что в инсулинорезистентных клетках стимуляция транслокации ГЛЮТ-4, вызываемая глимепиридом, возрастает в 3 раза и практически не отличается от таковой в нормальных клетках. Это беспрецедентное явление, поскольку стимуляция инсулином транслокации ГЛЮТ-4 в инсулинорезистентных клетках, наоборот, снижается почти в 2 раза.

Кроме того, в эксперименте установлено, что Амарил® обладает самостоятельным «инсулиномиметическим» эффектом, стимулируя поглощение глюкозы клетками (взаимодействие на уровне кавеол в обход резистентного рецептора к инсулину на мембране клеток).

Панкреатическое действие пероральных сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины, обусловленное закрытием калиевых каналов β -клеток, сопровождается закрытием калиевых каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, с физиологическим открытием которых при ишемии связывают кардиопротекторный механизм. При нормальных условиях эти каналы закрыты, а при возникновении ишемии включается физиологический кардиопротекторный механизм: открытие калиевых каналов, усиление оттока калия из клеток и, как следствие, изменение мембранного потенциала клетки и ускорение реполяризации. Сахароснижающие препараты — производные сульфонилмочевины препятствуют реализации этого кардиопротекторного механизма. Как показали экспериментальные исследования, их действие заключается в сосудосуживающем эффекте, снижении коронарного кровотока с одновременным увеличением коронарной резистентности, угнетении электрической актив-

ности мышцы сердца, усилении поглощения кислорода в миокарде, а также в замедлении реполяризации в кардиомиоцитах, изменении ритма сердечных сокращений. Установлено, что определенную опасность у больных СД при временной ишемии и некоторых других экстремальных ситуациях могут представлять вызываемые препаратами сульфонилмочевины замедление реполяризации и сосудосуживающий эффект. Способностью тормозить кардиопротекторный механизм обладают практически все известные препараты сульфонилмочевины. Это связано с наличием у препаратов — производных сульфонилмочевины в химической структуре так называемого бензамидного кольца, которое и дает возможность связывания с соответствующим рецептором в сердце и сосудах. Амарил® (глимепирид) имеет модифицированную структуру и не содержит бензамидного кольца, в связи с чем практически не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему. Это было показано не только в экспериментальных условиях и в опытах на животных, но, что более важно, в клинических исследованиях. Было установлено отсутствие блокирующего воздействия препарата Амарил® на защитный кардиопротекторный механизм, что особенно важно при назначении глимепирида больным СД, страдающим ишемической болезнью сердца. Глимепирид не влияет на системное артериальное давление и оказывает антиатерогенный эффект. Глимепирид угнетает также агрегацию тромбоцитов, что не исключает возможность применения его с целью профилактики поздних сосудистых осложнений диабета. Следует отметить, что фармакокинетика глимепирида у лиц пожилого и старческого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых. Пациенты с нарушением функции почек хорошо переносят терапию препаратом Амарил®, так как он полностью метаболизируется в печени и выводится из организма двумя путями: 60 % — почками, 40 % — желчью. Большинство больных СД 2 типа имеют осложнения, требующие терапии отдельными препаратами, поэтому так важно их совмещать с препаратом Амарил®.

Исследования в этой области подтвердили следующее:

- хорошая переносимость приема аспирин и других салицилатов вместе с глимепиридом;

- совместное назначение глимепирида и блокаторов H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин) не меняет механизма действия и хорошо переносится больными;

- совместное применение β -блокаторов (пропранолол, атенолол и др.) и глимепирида не вызывает побочных эффектов.

Амарил можно использовать в комбинации с акарбозой, метформином, у которых иной механизм действия, а также с инсулином, в этом случае снижается суточная потребность в последнем.

На сегодняшний день в арсенале эндокринологов появился комбинированный препарат Амарил® М, в состав которого входит глимепирид в дозе 2 мг и метформин в дозе 500 мг. Такая комбинация оправдана и имеет ряд преимуществ, которые заключаются в том, что глимепирид улучшает функцию β -клеток и увеличивает секрецию и синтез инсулина, снижает уровень гиперсекреции глюкозы путем подавления синтеза глюкагона. Метформин же, в свою очередь, восстанавливает чувствительность к инсулину и снижает гиперсекрецию глюкозы при помощи снижения уровней глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

На фоне сравнительного изучения комбинированного лечения амарилом с метформином и терапии препаратом Амарил® М у 286 больных СД 2 типа на протяжении 16 недель в фиксированной комбинации показано, что снижение уровня HbA_{1c} было сопоставимо в обеих группах (-1,09 и -1,08 %, соответственно).

Эффективность комбинации Амарил® + метформин была изучена в проспективном, мультицентровом, рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах 372 пациентов с СД 2 типа, неконтролируемых приемом метформина 850 мг/сут. Пациенты получали отдельно глимепирид, метформин или оба препарата на протяжении 20 недель. Было установлено, что на фоне комбинированной терапии более эффективно снижается уровень

HbA_{1c} (+0,27, +0,07, -0,74, соответственно). В этом же исследовании показано, что комбинированная терапия более эффективно снижает уровень постпрандиальной глюкозы по сравнению с монотерапией метформином или глимепиридом. В представленных результатах фазы II открытого рандомизированного мультицентрового исследования сравнения эффективности и безопасности фиксированной комбинации Амарил® М и свободной комбинации глимепирида и метформина у 286 больных СД 2 типа показано, что частота случаев симптоматической гипогликемии эквивалентна (36,4 и 37,4 %, соответственно).

Сравнительное исследование приверженности к терапии свободной комбинации и фиксированной комбинации доз показало, что при получении фиксированной комбинации уровень приверженности составляет 77 %, а при свободной — 54 %.

Проведено сравнение фиксированной комбинации доз (ФДК) глимепирид / метформин с ФДК глибенкламид / метформин у пациентов с СД 2 типа и установлено, что ФДК глимепирид / метформин имеет ряд клинических преимуществ перед ФДК глибенкламид / метформин. В частности, целевой уровень HbA_{1c} достигается у 44,6 % пациентов на ФДК глимепирид/метформин через 12 месяцев лечения, в то время как на ФДК глибенкламид/метформин — у 26,8 %. Больше количество ($p = 0,47$) легких и умеренных гипогликемических событий наблюдалось в группе глибенкламида (28,9 %) в сравнении с группой глимепирида (17,1 %).

Таким образом, при получении фиксированной комбинации доз отмечается более высокая эффективность лечения, имеет место меньшее количество побочных эффектов, более низкая стоимость комбинированного препарата, отмечается большая приверженность к терапии. Фиксированная комбинация доз глимепирид / метформин (Амарил® М) имеет высокий профиль безопасности и демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с СД 2 типа, некомпенсированных только на модификации образа жизни и монотерапии метформином.