



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»

Эффективный и безопасный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при применении фиксированной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа ассоциируется не только с гипергликемией, но и с повышенным атерогенным риском. В этой связи сахароснижающая терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной в отношении развития микро- и макрососудистых осложнений. Для интенсификации гипогликемической терапии у пациентов, не достигающих компенсации заболевания на монотерапии метформинном или производным сульфонилмочевины, рациональной признана комбинация этих двух пероральных сахароснижающих препаратов. Одной из таких комбинаций, позволяющих эффективно, безопасно и экономически целесообразно достигать терапевтических целей лечения СД 2 типа, является фиксированная комбинация метформина и гликлазида (препарат ГлимекOMB®).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, гликлазид, фиксированная комбинация

На 71-м Ежегодном конгрессе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (Сан-Диего, июнь 2011 г.) президент ADA по вопросам общественного здоровья и образования Элизабет Майер-Дэвис (Elizabeth Mayer-Davis) привела прогноз экспертов, согласно которому каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболе-

ет сахарным диабетом (СД) [1]. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, заболеваемость СД 2 типа в Российской Федерации за 10 лет возросла на 50%. Количество больных СД 2 типа на 1 января 2010 г. составило 3 121 318 человек [2], а на 1 января 2012 г. – уже 3 549 630 человек. Сегодня СД 2 типа занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудис-

тых и онкологических заболеваний. Основная причина смерти пациентов с СД 2 типа – развитие острого инфаркта миокарда (55%) и острого нарушения мозгового кровообращения (29%) [3, 4, 5]. Несмотря на то что в терапии СД 2 типа широко используются сахароснижающие препараты, степень влияния различных представителей этой группы на долгосрочный риск смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых событий не определена [6]. Для проверки гипотезы о положительном влиянии инсулина на течение острого инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа было проведено исследование DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction – Сахарный диабет, инфузии глюкозы с инсулином в острую фазу инфаркта миокарда) [7]. Его результаты показали, что применение инфузии глюкозоинсулинокалиевой смеси с последующим режимом инсулинотерапии при развитии острого инфаркта миокарда позволяет снизить смертность через 1 и 3 года по сравнению с традиционной терапией пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Однако не было ясно, чем обусловлен этот эффект: назначе-



нием инсулина в острой фазе инфаркта миокарда или постоянным применением инсулина вместо ПССП. Для решения этого вопроса было организовано исследование DIGAMI-2. Сравнительный анализ данных пациентов, получавших терапию инсулином или ПССП, за 5 лет наблюдения показал отсутствие значительных отличий в уровне сердечно-сосудистой смертности между группами [8].

В ходе исследования UKPDS-34 (UK Prospective Diabetes Study 34 – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании) показано, что метформин значительно эффективнее, чем инсулин и производные сульфонилмочевины (ПССП), снижал смертность от всех причин при одинаковом качестве контроля гликемии и снижении уровня HbA1c. Эти наблюдения позволили предположить, что помимо сахароснижающих свойств метформин обладает дополнительным защитным эффектом в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [9, 10, 11].

Данные исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation – Действие при диабете и сосудистой болезни: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона МВ), в котором в качестве базовой терапии в группе интенсивного контроля использовался гликлазид модифицированного высвобождения, убедительно продемонстрировали низкий риск гипогликемических состояний и важную роль препарата в снижении сердечно-сосудистой смертности [12].

В исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по контролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа) [13] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) [14] установлено, что агрессивная многокомпонентная терапия повышает частоту тяжелых гипогликемий в группах интенсивного

контроля и является одним из основных факторов увеличения смертности.

Данные многих исследований, в том числе крупных национальных регистров, свидетельствуют о повышении риска общей и, в ряде случаев, сердечно-сосудистой смертности на фоне терапии глибенкламидом по сравнению с другими ПССМ. В этом отношении интерес представляют результаты крупного популяционного исследования, завершеного в 2011 г., согласно которым монотерапия большинством ПССМ, включая глимепирид, глибенкламид, глипизид и толбутамид, ассоциируется с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых исходов по сравнению с метформином [15]. В другой работе риск сердечно-сосудистой смерти при лечении гликлазидом оказался ниже по сравнению с глибенкламидом [16].

К осторожности при выборе глибенкламида в качестве сахароснижающей терапии призывают и международные документы, регламентирующие тактику лечения СД 2 типа. В Консенсусе экспертов ADA и Европейской ассоциации по изучению СД (European Association for the study of diabetes, EASD) из группы ПССМ, рекомендованных в качестве терапии первого ряда при интенсификации лечения СД 2 типа, глибенкламид (Глибурид) и хлорпропамид исключены [17].

Таким образом, применение сахароснижающих препаратов для уменьшения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и снижения смертности у больных СД 2 типа остается предметом обсуждения. Большой интерес представляет влияние сахароснижающих препаратов на течение ишемической болезни сердца.

Несмотря на то что тактика лечения СД 2 типа обсуждается в многочисленных публикациях и сообщениях, у подавляющего большинства больных не удается компенсировать углеводный обмен. При этом их общее самочувствие может оставаться хорошим. Это обманчивое состояние

может сохраняться несколько лет и обернуться впоследствии инвалидностью или даже смертью больного [18]. Диабетик не всегда осознает значение самоконтроля, проверяет уровень сахара в крови от случая к случаю, как правило, после застолья. Из-за иллюзии относительного благополучия, основанной на удовлетворительном самочувствии, у многих больных СД 2 типа медикаментозная терапия начинается несвоевременно. Следует также помнить о том, что утренняя нормогликемия не исключает высокий уровень гликированного гемоглобина, то есть именно уровень HbA1c является объективным критерием оценки степени компенсации СД.

Назначая лечение, прежде всего необходимо учитывать образ жизни и режим питания пациента, особенности течения и степень тяжести СД 2 типа. Залог успешной терапии больных СД 2 типа – обучение в школе для больных сахарным диабетом. Врачу необходимо чаще общаться с пациентами и поддерживать в них стремление бороться с болезнью [19]. Необходимо мотивировать больного к похудению, так как даже умеренное уменьшение веса (на 5–10% от исходного) позволяет существенно снизить гликемию, уровень липидов в крови и артериальное давление. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что необходимость в противодиабетических средствах отпадает. Ожирением той или иной степени страдают 90% больных СД 2 типа, поэтому первостепенное значение имеет снижение веса с помощью низкокалорийного питания и хорошо рассчитанных физических нагрузок.

Низкокалорийная диета может быть сбалансированной и несбалансированной. При сбалансированной низкокалорийной диете общая калорийность пищи снижается без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров. В рацион больных должны входить богатые

эндокринология



клетчаткой продукты (зерновые культуры, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету можно включать и волокнистую клетчатку – пектин или гуар – около 15 г/сут. Если пациенту сложно ограничить количество жиров в пище, ему показан орлистат, который препятствует расщеплению и всасыванию 30% принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность. Монотерапия диетой может дать результат только при снижении веса на 10% и более, именно в этом случае существенно уменьшается инсулинорезистентность. Этого можно достичь, только если одновременно со снижением калорийности питания повышать физическую активность.

Физические нагрузки относят к дополнительным лечебным мероприятиям, они должны подбираться с учетом возможностей и состояния здоровья больного. Каким бы преклонным ни был возраст больного, ежедневные тренировки незаменимы. Во время физических упражнений мышцы поглощают больше глюкозы, повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что в свою очередь снижает гипоксию – неминуемую спутницу плохо компенсированного СД в любом возрасте, особенно пожилым.

Объем физических упражнений у пожилых людей, гипертоников и пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе должен определять врач. Если нет иных предписаний, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 минут). Важно помнить, что при декомпенсированном СД физические упражнения малоэффективны. Кроме того, при больших физических нагрузках может развиваться гипогликемия, поэтому дозы сахароснижающих препаратов и особенно инсулина необходимо снижать на 20%.

Если диета и физические упражнения не позволяют нормализовать гликемию, следует прибегнуть к медикаментозному лечению СД 2 типа [20].

Преимущество Глимекомба по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который восстанавливает ранний пик секреции инсулина, сокращает промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина, а также снижает постпрандиальную гипергликемию без гиперинсулинемии натощак.

Более 60% больных СД 2 типа принимают ПССП. Уже около 60 лет основой пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа остается сульфонилмочевина. Связываясь со специфическим белком на мембране бета-клетки поджелудочной железы, препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина. Некоторые ПСМ восстанавливают (повышают) чувствительность бета-клеток к глюкозе. Препаратам этой группы также приписывают способность повышать чувствительность клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, увеличивать активность некоторых ферментов печени, ускорять транспорт глюкозы в скелетных мышцах, угнетать распад жира и проч.

Целесообразность применения ПСМ не подлежит сомнению, так как важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является секреторный дефект бета-клетки. В то же время СД 2 типа почти постоянно сопутствует инсулинорезистентность, что обуславливает необходимость применения метформина. Таким образом, если у больного СД 2 типа хорошо сохранилась функция секреции инсулина, эффективной является комбинированная терапия ПСМ и бигуанидом (метформином).

В настоящее время интерес к метформину резко возрос. Это связано с механизмом действия препарата. Можно сказать, что главными свойствами метформина являются повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление

продукции глюкозы печенью и, естественно, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. У препарата есть и дополнительные эффекты: он положительно влияет на жировой обмен, свертываемость крови и артериальное давление.

Метформин в комбинации с ПСМ интенсивно используется клиницистами уже много лет. Такая комбинированная форма терапии позволяет добиться снижения дозы препаратов сульфонилмочевины. По мнению исследователей, комбинированная терапия метформином и ПСМ так же эффективна, как комбинированная терапия инсулином и ПСМ или монотерапия инсулином у пациентов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии [21].

Форма комбинации может быть как свободной, так и фиксированной. Именно наблюдения о том, что комбинированная терапия сульфонилмочевинной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией ПСМ, способствовали созданию официальной формы препарата, содержащей оба компонента в фиксированных дозах. Однако слабым звеном такого препарата является вынужденное увеличение дозы одного из компонентов при необходимости увеличения дозы второго компонента. Так, при увеличении суточной дозы метформина до 2000 мг нужно контролировать и суточное увеличение дозы сульфонилмочевины. В связи с этим важно учитывать,

эндокринология



что сахароснижающий эффект ПСМ сильнее всего проявляется при назначении дозы, равной половине максимальной терапевтической дозы, а максимальных суточных доз необходимо избегать. Наиболее распространенной и доступной фиксированной комбинацией ПСМ и метформина является комбинация глибенкламида и метформина.

Таким образом, рациональным вариантом представляется фиксированная комбинация метформина с ПСМ, так как она характеризуется наименьшим риском развития гипогликемии и наиболее «щадящим» воздействием на бета-клетки поджелудочной железы [22]. Важно учитывать механизм взаимодействия разных классов ПСМ с бета-клетками, поскольку к моменту постановки диагноза СД 2 типа функциональная плотность бета-клеток может быть снижена на 50–70%. Благодаря высокой аффинности к рецепторам бета-клеток наиболее выраженным сахароснижающим эффектом среди препаратов ПСМ второго поколения обладает глибенкламид. Высокая сахароснижающая активность глибенкламида может стать причиной гипогликемий, повышенного риска сердечно-сосудистых событий, увеличения веса. Следует отметить, что у пациентов, получающих глибенкламид, гликлазид или глимепирид, сопоставимое снижение гликемии достигается с наибольшей стимуляцией секреции эндогенного инсулина именно на фоне приема глибенкламида.

При выборе сахароснижающей терапии важным критерием является безопасное достижение контроля гликемии с дополнительными преимуществами в виде предупреждения микро- и макрососудистых осложнений. С этой точки зрения интерес представляет фиксированная комбинация метформина с гликлазидом.

С 2010 г. для практического применения в России доступна оригинальная фиксированная комбинация гликлазида и метформина Глимекомб® (ОАО «АКРИХИН») в дозах 40 мг и 500 мг соответственно. Преимущество такой комбинации по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который восстанавливает ранний пик секреции инсулина, сокращает промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина, а также снижает постпрандиальную гипергликемию без гиперинсулинемии натощак [22]. Особенность дозировки активных веществ Глимекомба позволяет проводить подбор максимальной дозы метформина до 2500 мг, оставая при этом концентрацию гликлазида в «среднесуточном диапазоне» в 200 мг.

Глимекомб® принимают во время или сразу после еды 2 раза в сутки (утром и вечером), максимальная доза составляет 5 таблеток в сутки. Рациональным представляется назначение препарата Глимекомб® для интенсификации терапии

у пациентов, не достигающих компенсации СД 2 типа на фоне монотерапии метформином или сульфонилмочевинной.

Сочетание положительных свойств активных веществ – компонентов препарата и дополнительные преимущества формы фиксированной комбинации позволяют назвать препарат Глимекомб® новым инструментом в арсенале эндокринологов, позволяющим эффективно, безопасно и экономически целесообразно достигать терапевтических целей лечения СД 2 типа.

Преимуществом применения у пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинации метформина и гликлазида в составе препарата Глимекомб® является комплексное воздействие на звенья патогенеза заболевания за счет разных механизмов действия препаратов, входящих в состав комбинации. Через 3 месяца приема препарата Глимекомб® отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак, постпрандиальной гликемии, концентрации HbA1c, иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, улучшение показателей липидного профиля, при этом прибавка массы тела не наблюдалась [23]. Среднесуточная доза препарата Глимекомб®, при которой выявлено улучшение метаболических показателей, составляет 3–4 таблетки, распределенных на 2 приема [24]. У всех пациентов отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие тяжелых гипогликемий и аллергических реакций [25].

Литература

1. Майоров А.Ю. 71-й Ежегодный конгресс Американской Диабетической Ассоциации (ADA), 24–28 июня 2011 г., Сан-Диего // Сахарный диабет. 2011. № 3. С 120–121.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция) // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 6–13.
3. Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabet. Med. 2003. Vol. 20. № 9. P. 693–702.
4. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 11. P. 3160–3167.
5. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. Эндокринология. 2011. № 27. С. 1694–1699.
6. Чукаева И.И. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции // Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 30–34.
7. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // BMJ. 1997. Vol. 314. № 7093. P. 1512–1515.
8. Malmberg K., Rydén L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mel-



- litus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
 10. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.
 11. Аметов А.С., Козедубова И.В. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных // Болезни сердца и сосудов. 2007. № 2. С. 26–31.
 12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
 13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
 14. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
 15. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
 16. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V. et al. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 86. № 3. P. 247–253.
 17. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 1. P. 173–175.
 18. Чазова Т.Е., Масенко В.П., Зыков К.А. и др. Роль факторов воспаления в развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 6. С. 60–64.
 19. Alberti G. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 390–420.
 20. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
 21. Charles M., Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents // Diabetes spectrum. 1998. Vol. 11. № 4. P. 211–221.
 22. Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A. et al. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy // Metabolism. 1989. Vol. 38. № 8. P. 767–772.
 23. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В., Арефьева Е.В. и др. Комбинированная сахароснижающая терапия. Применение новой фиксированной комбинации гликлазида и метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа // Лечащий врач. 2012. № 3. С. 83–86.
 24. Давыдова А.В., Казанцева С.Н., Алексейчикова Н.А. и др. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата Глимекомб® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-поликлинической практике // Эндокринология. 2011. № 4. С. 2–7.
 25. Смирнова Е.Н., Степанова А.В. Комбинированная терапия сахарного диабета: место фиксированных комбинаций // Эндокринология. 2011. № 5. С. 16–20.

Fixed combination of oral antidiabetics for the effective and safe glycemic control in type 2 diabetic patients

A.M. Mkrtumyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov'

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus is associated with hyperglycemia and atherogenic risk. Thus, hypoglycemic therapy should ensure both efficacy and safety regarding the prevention of micro- and macrovascular complications. To improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin combination treatment with both agents should be recommended. Glimekomb® (fixed combination of metformin and sulfonylurea derivative gliclazide) is an effective, safe and cost-effective drug promoting attainment of diabetes treatment goals.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, gliclazide, fixed combination