



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Практика сахароснижающей фармакотерапии: выбор оптимальной фиксированной комбинации

Е.В. Бирюкова, д.м.н., проф.^{1,2}, Ю.А. Шишкова, к.м.н.¹, М.В. Шинкин²

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Шишкова Ю.А., Шинкин М.В. Практика сахароснижающей фармакотерапии: выбор оптимальной фиксированной комбинации. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-16-23

Сахарный диабет (СД) 2 типа – глобальная медико-социальная проблема, что связано не только с эпидемическими темпами роста заболеваемости, но и с развитием хронических осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и неблагоприятному прогнозу. Наличие СД 2 типа влечет за собой снижение качества жизни, необходимость пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии. Присоединение диабетических осложнений значительно повышает стоимость лечения пациентов.

Современная стратегия терапии СД 2 типа направлена на достижение целевой гликемии, предупреждение развития и прогрессирования диабетических осложнений. Сложные патогенетические механизмы являются обоснованием проведения такой фармакотерапии, которая бы одновременно воздействовала на различные нарушения, обеспечивала эффективный сахароснижающий контроль и поддержание целевой гликемии по мере прогрессирования заболевания.

При неудовлетворительном контроле на фоне проводимой сахароснижающей терапии ее интенсификация осуществляется с помощью назначения рациональных комбинаций.

В статье рассматриваются преимущества фиксированных комбинаций. Обсуждаются возможности патогенетической терапии, связанные с применением фиксированных комбинаций метформина и производных сульфонилмочевины.

Ключевые слова: сахарный диабет, интенсификация терапии метформин, производные сульфонилмочевины, глибенкламид, фиксированные комбинации

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний. При этом лидирует численность пациентов с СД 2 типа, что подтверждает необходимость поиска более эффективных стратегий его профилактики и лечения [1–3]. Помимо стремительного роста заболеваемости актуальность проблемы обусловлена поздней диагностикой СД 2 типа, который долгое время может протекать бессимптомно. У многих пациентов ранние нарушения углеводного обмена, как правило, имеют место за 10–12 лет до установления клинического диагноза [4, 5]. В течение этого периода времени гипергликемия и сопутствующие факторы сердечно-сосудистого риска (избыточный вес, артериальная гипертензия, дислипидемия) способствуют повышению бремени осложнений [6–8].

В связи с высокой смертностью среди пациентов, главным образом вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), большим количеством осложнений, преждевременной инвалидизацией СД 2 типа также представляет серьезную социально-экономическую проблему [7–9]. Наличие СД 2 типа влечет за собой снижение качества жизни, необходимость пожизненной фармакотерапии и постоянного контроля гликемии. В настоящее время не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение приходятся на долю СД [10, 11]. Стоимость лечения заболевания повышается в среднем в три – десять раз при присоединении диабетических осложнений [12], которые, однако, можно предотвратить при помощи надлежащего гликемического контроля [3, 13]. Поэтому недуг является тяжелым экономическим бременем как для самих пациентов с СД, так и для системы здравоохранения



Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии в зависимости от уровня HbA1c*

Клиническая характеристика	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
			без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**/или риска тяжелой гипогликемии***	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии****	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами исследования DCCT до 6%.

*** Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

и государства и одним из серьезных препятствий на пути устойчивого экономического развития страны [14, 15].

Современная стратегия лечения СД 2 типа направлена на достижение целевой гликемии, предупреждение развития и прогрессирования его осложнений – основной причины ранней инвалидизации, снижения качества жизни и высокой смертности [3, 16, 17].

Хроническая гипергликемия, как ведущий фактор развития диабетических осложнений, требует эффективного контроля с достижением целевых метаболических показателей уже с момента диагностики заболевания.

Достигнутые успехи в области диабетологии в значительной мере обусловлены внедрением в клиническую практику современных алгоритмов ведения пациентов с СД 2 типа, в которых приоритетом при выборе терапевтических средств являются их эффективность, безопасность, способность влиять на клинические исходы, массу тела, а также стоимость и предпочтения пациента [3, 5, 16, 17].

В действующих российских клинических рекомендациях подчеркивается важность выбора индивидуальных целей лечения в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 1) [16].

Стратегия сахароснижающей терапии с акцентом на персонифицированном подходе

Сложные патогенетические механизмы СД 2 типа являются обоснованием фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, что обеспечит больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии

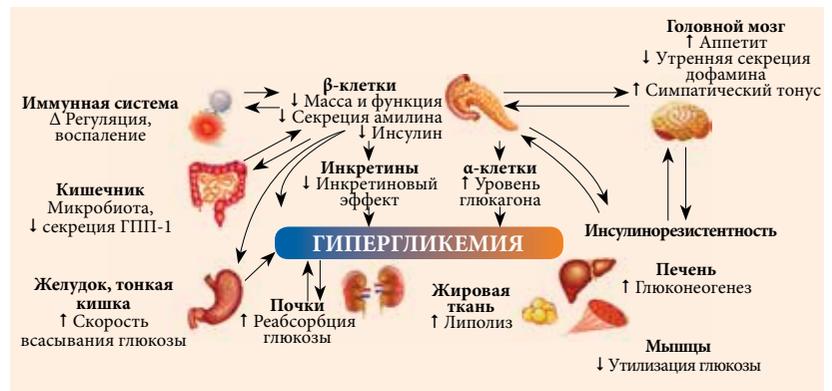


Рис. 1. Патогенетические механизмы СД 2 типа

по мере прогрессирования процесса [3, 5, 18]. Так, в дополнение к основным ключевым дефектам (резистентности к инсулину, дисфункции β -клеток) СД 2 типа присущи нарушение функции α -клеток, дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге, нарушение кишечной микробиоты, хроническое воспаление (рис. 1) [18]. В настоящее время у клиницистов есть широкий выбор сахароснижающих препаратов (ССП) с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. ССП представлены несколькими основными группами: пероральные – бигуаниды (метформин (MET)), производные сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы, глиниды (ГЛН), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), инъекционные – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), инсулин. Однако

многие из них, по-видимому, не способны замедлить прогрессирующую потерю функции β -клеток [19].

При инициации лечения может быть выбран монотерапия, если значения гликированного гемоглобина (HbA1c) находятся в целевом диапазоне или превышают его менее чем на 1,0% [16].

Ввиду прогрессирующего характера течения СД 2 типа поддержание целевых показателей гликемии с помощью монотерапии возможно только в течение нескольких лет, после чего требуется назначение комбинированной терапии.

Однако многим пациентам сразу необходимо назначать комбинированную терапию. Комбинация двух препаратов на старте сахароснижающей терапии рекомендуется, если уровень HbA1c превышает целевой на 1,0–2,5%. При превышении исходного значения HbA1c на 2,5% лечение необходимо начинать с комбинации двух или даже трех препаратов. Инсулиноterapia показана при выраженных симптомах декомпенсации СД 2 с возможностью отмены в дальнейшем [16].

В современных алгоритмах лечения СД 2 типа основной акцент делается на назначении приоритетных ССП с доказанными кардио- и ренопротективными

эффектами – иНГЛТ-2 и арГПП-1 [16, 17]. При наличии противопоказаний или при плохой их переносимости, а также при необходимости интенсификации лечения из-за неудовлетворительного контроля гликемии возможно применение других препаратов с учетом безопасности/нейтральности в отношении доминирующей клинической проблемы. В частности, при выборе ССП в зависимости от доминирующей клинической проблемы необходимо помнить, что применение ПСМ безопасно (нейтрально) при высоком риске развития АССЗ (возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофии левого желудочка), при наличии АССЗ (не рекомендован глибенкламид), хронической болезни почек (ХБП) (до ХБП С4 включительно, глибенкламид не рекомендован при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²). В случае хронической сердечной недостаточности ПСМ назначают с осторожностью (не рекомендован глибенкламид) [16].

При неудовлетворительном контроле на фоне проводимой сахароснижающей терапии интенсификация осуществляется путем выбора рациональных комбинаций.

Согласно анализу структуры терапии СД 2 типа в РФ [1], преобладало назначение ССП – у 76,2% пациентов, при этом преимущественно в виде монотерапии – 44,1%. Комбинацию двух ССП получали 28,9%, трех ССП – 3,2% (рис. 2). Наиболее частыми двойными комбинациями были «МЕТ + ПСМ» (82,9%), «МЕТ + иДПП-4» (11,7%). На другие комбинации приходилась небольшая доля случаев: на «МЕТ + иНГЛТ-2» – 2,7%, на «ПСМ + иДПП-4» – 1,8%, на «МЕТ + арГПП-1» – 0,1%. Доля новых классов препаратов возросла в составе тройных комбинаций, при этом преимущественно с ПСМ и МЕТ: «МЕТ + ПСМ + иДПП-4» – 63,7%, «МЕТ + ПСМ + иНГЛТ-2» – 23,5%, «МЕТ + иДПП-4 + иНГЛТ-2» – 6,3%.

Вопросы приверженности терапии и возможности ее повышения

Несмотря на широкий выбор сахароснижающих препаратов, на практике компенсация углеводного обмена представляет значительную проблему.

Многие пациенты с СД 2 типа не достигают целевого уровня HbA1c. Среди причин неудовлетворительного контроля заболевания следует отметить клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование сложных схем лечения и др. [20, 21]. Полипрагматизация также способствует снижению комплаентности больных СД 2 типа. Нередко сопутствующая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиперурикемия и др.) обуславливает необходимость использования препаратов разных фармакологических групп. Все это побуждает искать новые и оптимизировать существующие фармакологические подходы для улучше-

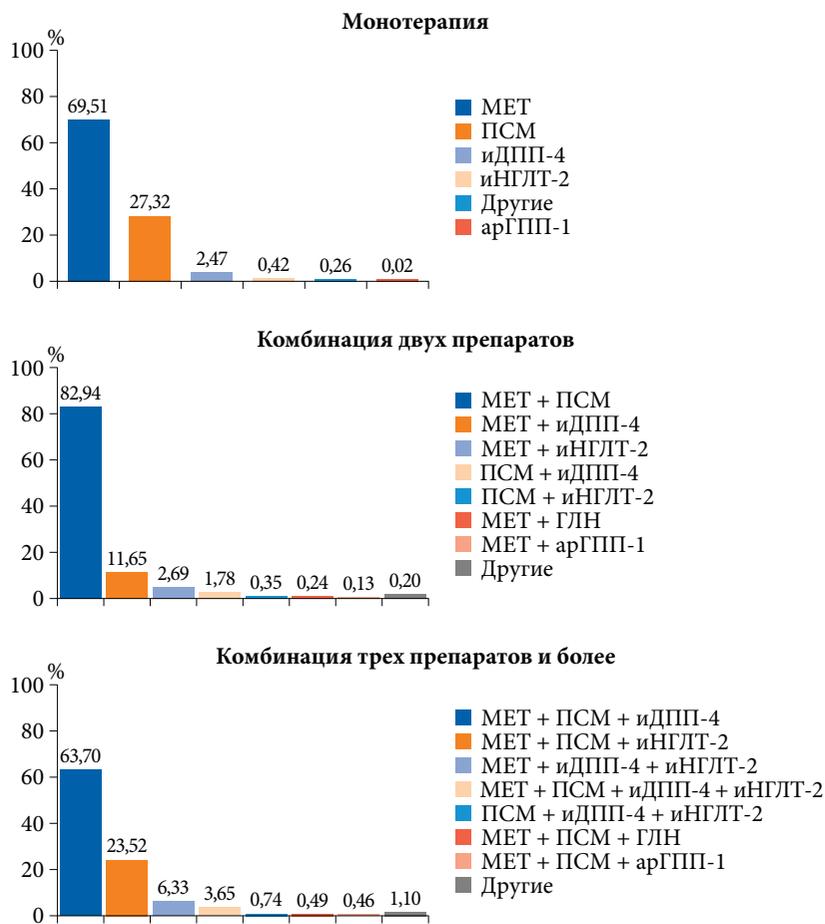


Рис. 2. Распределение неинсулиновых препаратов при проведении моно- и комбинированной двух- и трехкомпонентной терапии (данные по Российской Федерации на 01.01.2021)



ния результатов терапии СД 2 типа, клинических исходов.

Напрямую с клиническими исходами заболевания связана приверженность лечению, которая зависит от многих факторов, ассоциированных как с самим пациентом, так и с врачом, организацией системы здравоохранения, лекарственными средствами [20–22]. Среди факторов, негативно влияющих на приверженность лечению больных СД 2 типа, наибольшее значение придается высокой стоимости лечения (20,5%), сложности терапии или режиму приема препаратов (15,8%) [23]. Низкая приверженность пациентов терапии препятствует достижению целевой гликемии, приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, повышению частоты госпитализаций и ухудшению исходов [22, 24, 25].

В российском исследовании ФОРСАЙТ-СД 2 с участием 2014 больных СД 2 типа ведущим барьером на пути выполнения рекомендаций врача была высокая стоимость лечения (24,2%). На втором месте стояли пропуск приема препарата в связи с развитием нежелательных явлений (20,9%) и забывчивость (20,5%) [26]. На сложность терапии или режима приема препаратов указали около 16% пациентов. Фармакоэпидемиологический анализ приема препаратов показал, что ежедневно больные должны были принимать в среднем четыре препарата. Это позволило авторам считать, что коморбидность и необходимость постоянного приема различных препаратов относятся к наиболее значимым барьерам на пути достижения приверженности лечению. В связи со сказанным ранее важнейшим этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии СД 2 типа стало создание фиксированных комбинаций (ФК) ССП, значительно улучшающих приверженность пациентов и эффективность контроля гликемии. Эта опция может быть особенно полезна у пациентов, принимающих несколько лекарственных средств [27–29].

Потенцирование фармакологических эффектов за счет воздействия компонентов ФК на разные патогенетические механизмы СД 2 типа приводит к усилению клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [29–30].

Наряду с повышением терапевтического эффекта применение ФК позволяет до минимума снизить побочное действие ее компонентов за счет использования их в меньших дозах.

Нельзя не отметить и важные фармакоэкономические преимущества ФК – уменьшение стоимости лечения [27].

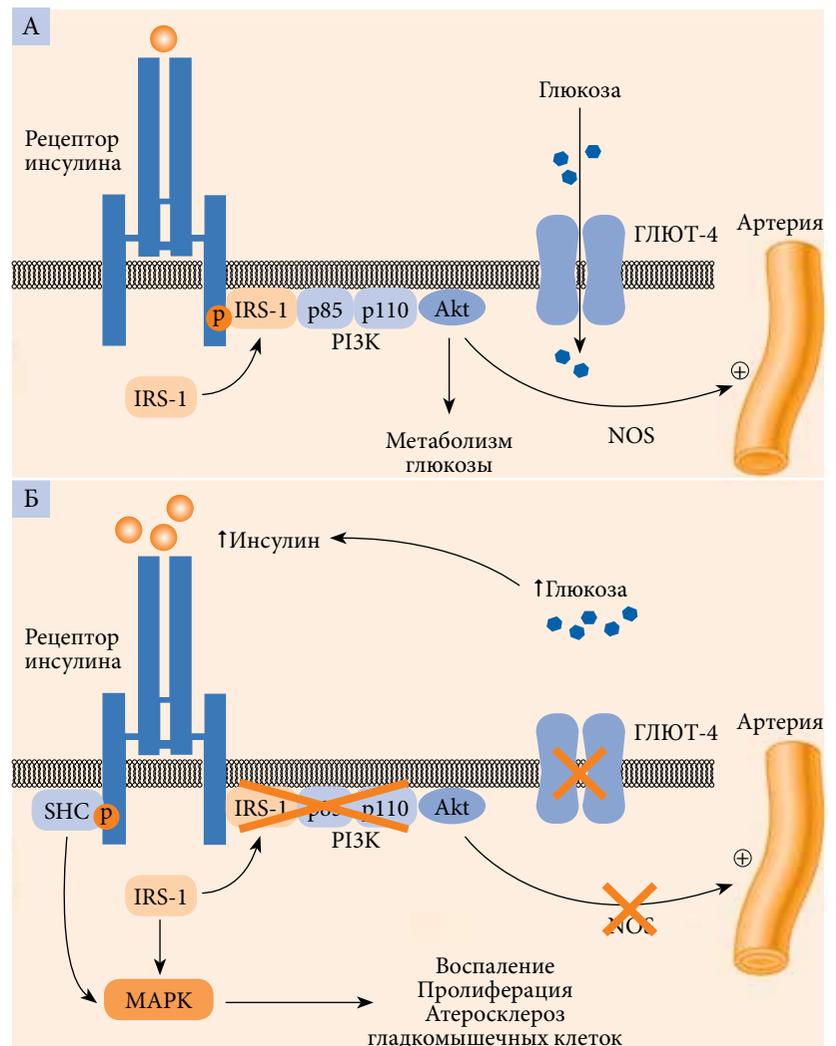
Как следствие, на сегодняшний день ФК получают все более широкое распространение в клинической практике. При этом наиболее популярной и часто назначаемой является комбинация на основе МЕТ и ПСМ, которые долгое время используются в лечении СД 2 типа и хорошо известны практическим врачам [31, 32].

Фиксированные комбинации метформина и производных сульфонилмочевины

Применение комбинации МЕТ и ПСМ обосновано не только с точки зрения воздействия на фундаментальные механизмы развития СД 2 типа [31]. Данные препараты остаются одними из высокоэффективных сахароснижающих средств: снижают HbA1c на 1,0–2,0%, варибельность снижения определяется его уровнем до начала лечения [16, 32].

Целесообразность применения комбинации МЕТ и ПСМ продемонстрирована во многих клинических исследованиях, результаты которых также позволили выявить ряд ее преимуществ [13, 32, 33].

В настоящее время в отношении ФК низкодозированных глибенкламида и метформина собрана достаточная доказательная база [31, 32–35]. Они представляют собой оптимальное сочетание ССП, обеспечивающих патогенетический подход к лечению СД 2 типа.



Примечание. NOS – синтаза оксида азота; IRS-1 – субстрат инсулинового рецептора 1; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; GLUT-4 – глюкозный транспортер 4.

Рис. 3. Эффекты инсулина на сосудистую стенку при нормальной чувствительности к инсулину (А) и инсулинорезистентности (Б)



Применение ФК «глибенкламид + метформин» способствует улучшению терапевтических результатов, ассоциируется с лучшей приверженностью и удовлетворенностью лечением, низкой стоимостью лечения, в том числе благодаря эффективности в более низких дозах по сравнению с их нефиксированными комбинациями [32, 36, 37]. На фоне терапии ФК «глибенкламид + метформин» при более высоком исходном уровне HbA1c отмечено и его большее снижение – от 1,3 до 2,4% [38, 39].

Фармакологические эффекты МЕТ обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β-клетками и направленными на улучшение чувствительности органов и тканей к инсулину, что позволяет устранить отрицательные последствия инсулинорезистентности (рис. 3) [35, 40]. Благодаря значимым преимуществам МЕТ остается одним из приоритетных препаратов в терапии СД 2 типа при условии отсутствия противопоказаний к его приему (табл. 2).

Ингибирование продукции глюкозы в печени за счет повышения чувствительности печени к инсулину – ключевой механизм, с помощью которого метформин снижает уровень глюкозы в крови [3, 16]. Препарат ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов, что приводит к активации аденозинмонофосфат-протеинкиназы и в последующем

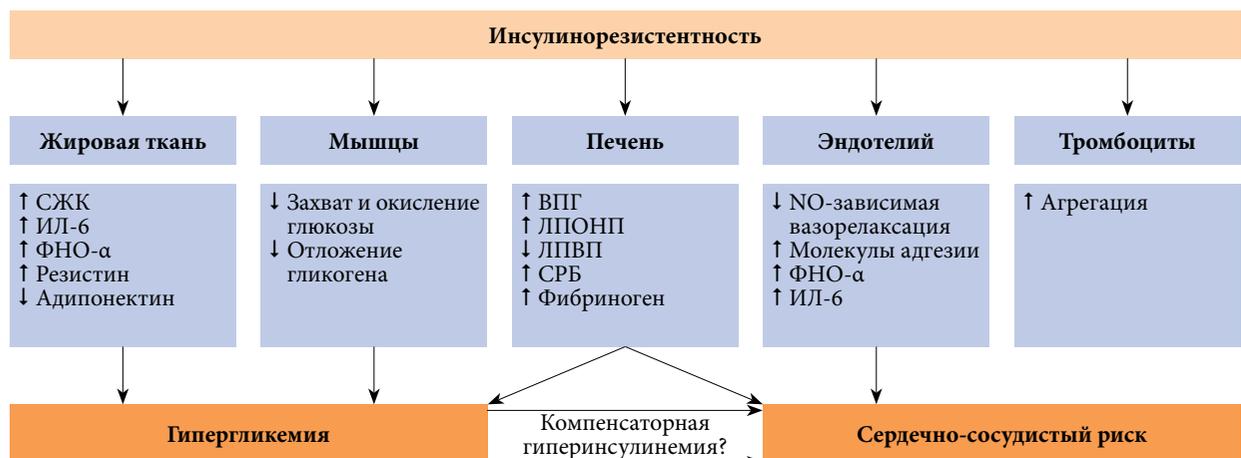
к подавлению экспрессии аденозинмонофосфат-стимулированных генов основных ферментов глюконеогенеза. В результате реализуются другие не менее важные метаболические эффекты – снижение синтеза триглицеридов из жирных кислот, угнетение β-окисления в митохондриях, уменьшение экспрессии фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А [35, 41]. Как следствие, метформин не только повышает чувствительность тканей к инсулину, но и уменьшает эффекты липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткани, островки Лангерганса [35, 40, 42].

Действуя на уровне ЖКТ, метформин замедляет скорость всасывания углеводов, а также влияет на гомеостаз глюкозы посредством повышения концентрации ГПП-1, что, по-видимому, обусловлено активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках ЖКТ, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, и увеличением экспрессии генов белков-предшественников – пре- и проглюкагона [35, 41].

Инсулинорезистентность не только отличительный признак СД 2 типа, но и независимый фактор сердечно-сосудистого риска [4, 5, 40], что представлено на рис. 4. Метформин препятствует развитию рези-

Таблица 2. Преимущества, недостатки и противопоказания для назначения метформина

Преимущества	Недостатки	Противопоказания
Высокая эффективность Низкий риск гипогликемий Не влияет на массу тела Улучшает липидный профиль Потенциальный протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы (не доказан в комбинации с ПСМ) Низкая стоимость	Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта Риск развития дефицита витамина В ₁₂ при длительном применении Риск развития лактатацидоза (редко)	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (при СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м ² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг) Печеночная недостаточность Острый коронарный синдром Заболевания, сопровождающиеся гипоксией Беременность, лактация Алкоголизм, ацидоз любого генеза



Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок.

Рис. 4. Основные последствия инсулинорезистентности



стентности к инсулину и, следовательно, уменьшает выраженность атерогенных эффектов инсулинорезистентности.

Накапливается все больше данных и о других механизмах кардиопротекции метформина. Речь, в частности, идет о влиянии на метаболизм липидов, систему гемостаза, реологию крови, функцию эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Длительное лечение препаратом связано со значительным снижением риска развития сердечно-сосудистой патологии [35, 43, 44]. Подобные эффекты очень важны для улучшения клинических исходов у больных СД 2 типа.

Следует также учитывать, что назначение метформина безопасно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при стабильной расчетной СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² [16].

Эффекты метформина усиливает глибенкламид. ПСМ сохранили свои позиции в международных алгоритмах лечения благодаря высокой эффективности, быстрому достижению сахароснижающего эффекта, невысокой цене, определяющей доступность препаратов данной группы [31, 34, 41, 45]. Эффективность и безопасность ПСМ продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях, в частности UKPDS (десятилетний период наблюдения), ADOPT и LAMBDA [34, 46, 47].

Высокая сахароснижающая активность глибенкламида объясняется особенностями химической структуры: наличие не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной групп. Поэтому, взаимодействуя с двумя связывающими местами β-клеточных рецепторов, глибенкламид способствует быстрому закрытию АТФ-зависимых K⁺-каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, активирует Ca-каналы. В результате увеличивается приток Ca внутрь β-клеток, концентрация внутриклеточного Ca²⁺ и, следовательно, секреция эндогенного инсулина, особенно в присутствии глюкозы. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие препарата, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продук-

ции глюкозы и улучшение ее утилизации периферическими тканями, однако собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [34, 44].

К основным недостаткам ПСМ относят способность вызывать гипогликемии и прибавку массы тела [3, 31, 34]. В связи с этим вопросы безопасности терапии ПСМ остаются злободневными.

При применении любого ПСМ существует меньший или больший риск развития гипогликемий, связанных с нарушением режима питания, нефизиологическими ограничениями в питании, чрезмерной физической нагрузкой.

Применение низких доз глибенкламида в ФК минимизирует риск развития нежелательных эффектов, что позволяет достигать более эффективного контроля гликемии при меньшем риске гипогликемий. Это также повышает экономическую эффективность лечения [3, 31, 48, 49].

Препарат Глибомет компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» представляет собой комбинацию метформина в дозе 400 мг и глибенкламида в дозе 2,5 мг в одной таблетке.

Начальная доза препарата, как правило, составляет одну-две таблетки в день. При необходимости дозу корректируют каждые одну-две недели после начала лечения в зависимости от уровня глюкозы. Оптимальным считается прием два раза в день (утром и вечером) во время еды.

Противопоказание метформина и глибенкламида является также противопоказанием для назначения их фиксированной комбинации.

Заключение

Одной из стратегий сахароснижающей терапии, направленной на улучшение приверженности пациентов лечению и повышение терапевтической эффективности, признается использование ФК.

Применение ФК МЕТ и ПСМ в реальной клинической практике может обеспечить хороший гликемический контроль и дополнительное фармакоэкономическое преимущество в виде уменьшения стоимости лечения. 🌐

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
2. <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html>.
3. Upadhyay J., Polyzos S.A., Perakakis N., et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: an update. Metabolism. 2018; 78: 13–42.
4. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Prim. Care. 1999; 26 (4): 771–790.
5. Consentino F., Grant P., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41 (2): 255–323.
6. Fang M., Selvin E. Thirty-year trends in complications in U.S. adults with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2021; 44 (3): 699–706.



7. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992; 15 (7): 815–819.
8. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (10): 1563–1580.
9. Selvin E., Wang D., Lee A.K., et al. Identifying trends in undiagnosed diabetes in U.S. adults by using a confirmatory definition: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med.* 2017; 167 (11): 769–776.
10. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th ed., 2017 // <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
11. Bommer C., Sagalova V., Heeseemann E., et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 963–970.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет*. 2008; 11 (3): 55–57.
13. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1577–1589.
14. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62 (1): 3–16.
15. Mata-Cases M., Rodríguez-Sánchez B., Mauricio D. The association between poor glycemic control and health care costs in people with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 751–758.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143.
18. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 179–186.
19. Liu Z., Yang B. Drug development strategy for type 2 diabetes: targeting positive energy balances. *Curr. Drug Targets*. 2019; 20 (8): 879–890.
20. Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 349–351.
21. Krapek K., King K., Warren S.S., et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother*. 2004; 38 (9): 1357–1362.
22. Blackburn D.F., Swidrovich J., Lemstra M. Non-adherence in type 2 diabetes: practical considerations for interpreting the literature. *Patient Prefer. Adherence*. 2013; 7: 183.
23. Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (1): 5–14.
24. Polonsky W.H., Henry R.R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer. Adherence*. 2016; 10: 1299–1307.
25. Акулова А.Д., Жулина Ю.С., Рожкова В.В. и др. Проблема приверженности к лечению людей с сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2022; 4: 8–16.
26. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (6): 443–456.
27. Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L., et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (6): 1157–1168.
28. Vijayakumar T.M., Jayram J., Cheekireddy V.M., et al. Safety, efficacy, and bioavailability of fixed-dose combinations in type 2 diabetes mellitus: a systematic updated review. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2017; 84: 4–9.
29. Kalra S., Das A.K., Priya G., et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: expert opinion from an international panel. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020; 9 (11): 5450–5457.
30. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet. Med.* 2010; 27 (7): 739–743.
31. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (4): 840–848.
32. Tosi F., Muggeo M., Brun E., et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism*. 2003; 52 (7): 862–867.
33. Madsen K.S., Kähler P., Kähler L.K.A., et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD012368.
34. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Возможности клинического применения глибенкламида в XXI в. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 33–43.



35. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–1585.
36. Garber A., Klein E., Bruce S., et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8 (2): 156–163.
37. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахаропонижающего препарата Глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2. *Фарматека*. 2006; 3: 68–72.
38. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to precombined glibenclamide metformin tablets in type 2 diabetes mellitus. *Med. J. Malaysia*. 2012; 67 (1): 21–24.
39. Duckworth W., Marcelli M., Padden M., et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets. *J. Manag. Care Pharm.* 2003; 9 (3): 256–262.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (6): 1447–1467.
41. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016; 59 (3): 426–435.
42. Preiss D., Dawed A., Welsh P., et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (3): 356–363.
43. Аметов А.С., Кривошеева А.А. Профилактика развития сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 4: 14–25.
44. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27 (8): 657–669.
45. Manta A., Peppas M. Sulfonylureas as treatment choice in diabetes mellitus: where are we now? // <https://www.oatext.com/sulfonylureas-as-treatment-choice-in-diabetes-mellitus-where-are-we-now.php>.
46. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–853.
47. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LANGendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2003; 111 (6): 344–350.
48. Кривошеева А.А. Оптимальная фиксированная низкодозированная комбинация глибенкламида и метформина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3: 28–36.
49. Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г. Лечение сахарного диабета 2 типа с применением фиксированной комбинации метформина и глибенкламида. *Терапия*. 2017; 4: 119–123.

The Practice of Hypoglycemic Pharmacotherapy: Selection of the Optimal Fixed Combination

Ye.V. Biryukova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Yu.A. Shishkova, PhD¹, M.V. Shinkin²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Yelena V. Biryukova, lena@obsudim.ru

Type 2 diabetes mellitus is a global medical and social problem, associated not only with epidemic rates of morbidity growth, but also with the development of chronic complications leading to early disability and the unfavorable prognosis. The presence of type 2 diabetes entails the decrease in the quality of life, the need for lifelong pharmacotherapy and constant monitoring of glycemia. The addition of diabetic complications significantly increases the cost of treatment.

The current strategy for the treatment of type 2 diabetes is aimed at achieving the target glycemia, preventing the development and progression of diabetic complications. Complex pathogenetic mechanisms of the disease are the rationale for conducting such pharmacotherapy, which would simultaneously affect various disorders, provide effective hypoglycemic control and maintenance of target glycemia as the process progresses.

With unsatisfactory control of pathology against the background of ongoing hypoglycemic therapy, its intensification is carried out by prescribing rational combinations.

The article discusses the advantages of fixed combinations. The possibilities of pathogenetic therapy associated with the use of fixed combinations of metformin and sulfonylurea derivatives are discussed.

Key words: diabetes mellitus, metformin therapy intensification, sulfonylurea derivatives, glibenclamide, fixed combinations