Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Комбинированная сахароснижающая терапия: реалии клинической практики

Е.В. Доскина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, evd-evd20008@yandex.ru

Для цитирования: Доскина Е.В. Комбинированная сахароснижающая терапия: реалии клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-6-10

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Учитывая хронический и прогрессирующий характер его течения, крайне важно как можно раньше начинать оптимальную для каждого конкретного пациента сахароснижающую терапию с достижением целевых метаболических показателей.

В статье представлен клинический случай эффективности фиксированной комбинации метформина и глибенкламида в лечении пациента с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: *сахарный диабет, пероральная сахароснижающая терапия, клинический случай*

Введение

Из года в год отмечается прирост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа. При этом линейное увеличение количества больных значительно опережает таковое при других неинфекционных патологиях [1, 2]. Закономерно, что в структуре диабета на долю СД 2 типа приходится от 85 до 90%.

Согласно данным эпидемиологического исследования NATION, в России общее количество пациентов с СД составляли 5,4%. Согласно данным Федерального регистра СД, на 1 января 2022 г. на диспансерном учете состояли 4 871 863 (3,34%) человека, из них: 4 498 826 (92,3%) с СД 2 типа, 271 468 (5,6%) с СД 1 типа и 101 569 (2,1%) с другими типами СД, в том числе 9729 с гестационным.

Кроме того, у пятой части населения РФ был выявлен предиабет. В проведенных ранее исследованиях ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS, SAVOR, TECOS, LEADER, ORIGIN и др. было доказано, что уже на этом этапе нарушения углеводного обмена отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанных с ними катастроф [3].

Таким образом, сахарный диабет 2 типа является серьезной медико-социальной проблемой, что обусловлено не только эпидемическими темпами роста заболеваемости, но и развитием хронических осложнений, ведущих к ранней инвалидизации пациентов, снижению качества их жизни и высокой смертности от различных причин. Для ее решения крайне важно раннее начало оптимальной персонифицированной сахароснижающей терапии с достижением целевых метаболических показателей и их поддержание на протяжении всей жизни [4].

Для преобладающего большинства пациентов с СД 1 и 2 типов целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) является уровень менее 7,0% (табл. 1) [4].

Крайне важными аспектами при выборе сахароснижающей терапии, в частности, являются:

- эффективность;
- безопасность в отношении риска развития гипогликемических осложнений, гепато-, кардио- и нефротоксичности;
- кардио-, нефро- и гепатопротекция;
- возможность комбинирования как с сахароснижающими препаратами, так и с другими препаратами, применяемыми для коррекции коморбидных состояний.

Клинический случай

Пациент Б., 48 лет, обратился с жалобами на общую слабость, снижение зрения, увеличение массы тела.

Из анамнеза известно, что диагноз СД 2 типа верифицирован три года назад. В настоящее время принимает метформин в дозе 2000 г/сут.

До 29 лет профессионально занимался футболом. В связи с травмой стал вести малоподвижный образ жизни и прибавлять в весе. В последние годы перио-

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целевого значения HbA1c при терапии пациентов с СД

Клинические характеристики/риски	Возраст					
	молодой	средний	пожилой			
			функционально независимые	без старческой астении и/или деменции	со старческой астенией и/или деменцией	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротичеких сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротичекие сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими						

дически повышается артериальное давление (АД), однако регулярную антигипертензивную терапию больной не получает. Работа связана с частыми командировками, со сменой часовых поясов и с нерегулярным питанием. Курит (10–12 сигарет в день), алкоголь употребляет умеренно.

Семейный анамнез: отец больного скончался в возрасте 51 года от острого инфаркта миокарда, родной брат перенес шунтирование в возрасте 60 лет, мать и сестра страдают артериальной гипертензией (АГ), у бабушки СД 2 типа был диагностирован в возрасте 64 лет, гангрена на фоне синдрома диабетической стопы – в 85 лет.

Перенесенные заболевания: аппендэктомия в 17 лет, холецистэктомия в 45 лет.

Аллергологический анамнез: противоконгестивное назальное средство растительного происхождения – отек Квинке.

При физикальном осмотре: рост – 176 см, вес – 106 кг, индекс массы тела – 34,3 кг/м^2, окружность талии – 102 см. Гиперемия лица, кожные покровы обычной окраски и влажности, периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения ее функции не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Аускультация легких – без особенностей. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 84 в минуту, АД – 162/95 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Диспепсических и дизурических явлений не обнаружено. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранна.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты:

- ✓ клинический анализ крови в норме;
- ✓ клинический анализ мочи без особенностей, за исключением глюкозурии – 7,2 ммоль/л;
- ✓ микроальбуминурия (МАУ) – 260 мг/сут;
- ✓ биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, мочевина – 5,4 ммоль/л, креатинин – 101,4 мкмоль/л, мочевая кислота – 277,5 мкмоль/л, общий билирубин – 10,1 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 23 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 18,3 Ед/л, глюкоза в крови – 8,9 ммоль/л;
- ✓ расчетный коэффициент де Ритиса – 1,26;
- ✓ липидный профиль: общий холестерин – 5,98 ммоль/л, триглицериды – 1,99 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,93 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,0 ммоль/л;
- ✓ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 72 мл/мин/1,73 м^2;
- ✓ гликированный гемоглобин – 8,8%.

Таблица 2. Самоконтроль глюкозы в крови до изменения схемы терапии, ммоль/л

Дни недели	Завтрак		Обед		Ужин		Перед сном	Ночью
	до	после*	до	после*	до	после*		
Понедельник	8,1	–	–	–	10,2	–	8,0	–
Четверг	7,8	10,3	–	–	6,1	–	–	8,4
Воскресенье	8,8	9,1	4,5	–	–	11,2	–	–

* Через два часа после приема пищи.

Проведены также инструментальные исследования. Результаты самоконтроля гликемии представлены в табл. 2.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС – 80 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Эхокардиография: признаки гипертрофии левого желудочка; полости не расширены, зон гипокинеза не обнаружено, фракция выброса – 68%.

Заключение окулиста: препролиферативная диабетическая ретинопатия (OU), макулопатия (OS > OD), состояние после лазерной коагуляции сетчатки от 2019 г.

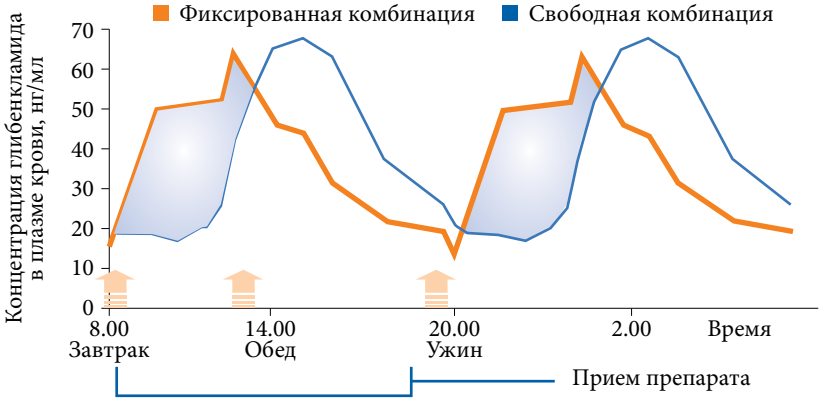
У пациента среднего возраста с небольшой длительностью СД 2 типа, с факторами риска (курение) и отягощенным семейным анамнезом в отношении развития ССЗ, абдоминальной формой ожирения, АГ, атерогенной дислипидемией (нарушение соотношения между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами) и недостаточной компенсацией углеводного обмена целесообразно изменение тактики терапии с учетом пациент-ориентированного подхода, предложенного в рекомендациях экспертов Американской диабетической ассоциации 2020 г. С учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений, эпизодов гипогликемий в анамнезе представляется целесообразным достижение уровня HbA1c менее 7,5% (см. табл. 1).

При выборе терапии следует учитывать следующие особенности пациента.

1. Наличие факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. ССЗ остаются основной причиной смерти больных СД 2 типа (табл. 3).
2. Нарушение функции почек, в частности МАУ и снижение СКФ. Установлено, что МАУ является предиктором не только почечной патологии, но и генерализованного повреждения сосудов. У 30–40% больных СД 2 типа она выявляется уже при верификации диагноза. В настоящее время известно, что низкий уровень альбуминурии, соотношение альбумина и креатинина менее 3 мг/моль ассоциированы с меньшим риском возникновения АГ и смерти от ССЗ [5].
3. Образ жизни и работа.

Таблица 3. Факторы риска развития инфаркта миокарда согласно результатам исследования INTERHEART

Факторы риска	Относительный риск	Доверительный интервал
Дислипидемия	3,25	2,81–3,76
Курение	2,87	2,58–3,19
Депрессия/стресс	2,67	2,21–3,22
Сахарный диабет	2,37	2,07–2,71
Артериальная гипертензия	1,91	1,74–2,10
Абдоминальное ожирение	1,62	1,45–1,80
Употребление алкоголя	0,91	0,82–1,02
Низкая физическая активность	0,86	0,76–0,97



Сравнение эффективности фиксированной и свободной комбинаций метформина и глибенкламида

Таблица 4. Самоконтроль глюкозы в крови через три месяца после изменения схемы терапии, ммоль/л

Дни недели	Завтрак		Обед		Ужин		Перед сном	Ночью
	до	после*	до	после*	до	после*		
Понедельник	6,1	–	–	–	7,2	7,9	7,0	–
Четверг	6,8	8,3	–	–	–	–	–	6,4
Воскресенье	7,4	9,1	5,5	–	6,1	7,2	–	–

* Через два часа после приема пищи.

Таблица 5. Низкий риск развития гипогликемических состояний на фоне применения фиксированных комбинаций метформина и глибенкламида

Автор исследования	Объем выборки, абс.	Основные результаты	Примечание
L. Blonde и соавт.	477	Снижение частоты гипогликемических эпизодов при снижении уровня HbA1c на 1,7%	52-недельное исследование
A.J. Garber и соавт.	828	Частота гипогликемических эпизодов в целом достигла 19,9%, но ни в одном из случаев не требовалась медицинская помощь	–
J.A. Davidson и соавт.	2342	Использование фиксированной комбинации метформина и глибенкламида целесообразно, так как по сравнению со снижением гликемии риск гипогликемических эпизодов был допустимым	Сравнительный анализ

При выборе конкретного сахароснижающего препарата необходимо ориентироваться на следующие показатели.
1. Эффективность в отношении контроля гликемии (HbA1c, глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии), безопасность в отношении гипогликемий, возможность влияния на отдаленный прогноз.
2. Дополнительные метаболические эффекты.
3. Удобство применения.

Принимая во внимание вышесказанное, нами был выбран двухкомпонентный сахароснижающий препарат Метглиб® (ЗАО «Канонфарма Продакшн»), в состав которого входят метформин в дозе 400 мг и глибенкламид в дозе 2,5 мг. Схема приема – две таблетки в день с основным приемом пищи. При этом возможна титрация дозы.

Важно отметить, что производные сульфонилмочевины (ПСМ) способны предотвращать развитие и снижение альбуминурии за счет непосредственного влияния на клубочек почки [6]. Однако представитель данной группы – глибенкламид не рекомендован при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Это отличает его от других ПСМ, применение которых возможно при хронической болезни почек (ХБП), вплоть до ХБП С3б, при которой СКФ уменьшается до 30 мл/мин/1,73 м^2. При прогрессировании ХБП клиренс сахароснижающих препаратов снижается. Чтобы избежать развития гипогликемий, может потребоваться коррекция дозы ПСМ.

Метформин, воздействуя на инсулинорезистентность, улучшает чувствительность тканей к инсулину. В то же время инсулинорезистентность наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением гемостаза является значимым фактором риска ускорения атерогенеза, развития острых макрососудистых осложнений и смерти от ишемической болезни сердца [7–9].

Фармакокинетика фиксированных комбинаций позволяет улучшить контроль постпрандиальной гликемии по сравнению со свободной комбинацией глибенкламида и метформина (рисунок) [10].

На фоне модификации образа жизни и питания проведена коррекция антигипертензивной терапии – назначена комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов. В целях коррекции дислипидемии были показаны статины.

Через три месяца терапии отмечены положительная динамика основных показателей углеводного обмена (табл. 4), стабилизация АД (125–130/72–80 мм рт. ст.). Важно отметить, что гипогликемия легкой степени была зафиксирована однократно из-за одновремен-

Метглиб®
Метглиб® Форс
метформин + глибенкламид

ДОСТОЙНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА[1]

Метглиб®
2,5 мг + 400 мг
40

Метглиб® Форс
2,5 мг + 500 мг

Метглиб® Форс
5 мг + 500 мг
30

ЛП-003571

ЛП-001954

- ✓ Надежный контроль гликемии[2]
- ✓ Удобство применения[3]
- ✓ Приверженность терапии[3]

КАНОНФАРМА ПРОДАКШН

Препарат доступен в аптеках и на интернет-площадках здравсити apteka.ru СБЕР ЕАПТЕКА Ютека

[1] Инструкции по медицинскому применению препаратов Метглиб ЛП-001954; Метглиб Форс ЛП-003571. [2] Bloomgarden Z. et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2003; 5: 424-31. [3] Медицинское новости. 2013. №1. С.57-61

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА

ного воздействия нескольких факторов, а именно стресса, пропуска обеда и повышенной физической нагрузки. Низкий риск гипогликемий, зарегистрированный у пациента Б., коррелирует с данными клинических исследований (табл. 5) [11–14].

Принципиальным при пациент-ориентированном подходе является повышение комплаентности благодаря легкости выполнения рекомендаций врача. Фиксированная комбинация препарата Метглиб позволяет значительно упростить схему лечения.

Заключение

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует возможность эффективного контроля гликемии с помощью препарата Метглиб у коморбидного пациента.

Применение фиксированных комбинаций также способно достоверно снизить частоту развития тяжелых осложнений диабета, в частности нефропатии.

Однако следует признать, что для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа требуется длительное лечение с достижением и поддержанием целевых показателей не только гликемии, но и липидного профиля, а также АД.

Применение препарата Метглиб может значительно повысить эффективность лечения больных СД 2 типа.

Литература

1. http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/diabetes/index.html.
2. Nickerson H.D., Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. J. Cardiovasc. Transl. Res. 2012; 5 (4): 375–379.
3. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). Diabetes Res. Clin. Pract. 2016; 115: 90–95.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
5. Simpson S.H., Lee J., Choi S., et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (1): 43–51.
6. Sung K.-C., Ryu S., Lee J.-Y., et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. J. Am. Heart Assoc. 2016; 5 (9): e003245.
7. Verma S., Hussain M.E. Obesity and diabetes: an update. Diabetes Metab. Syndr. 2017; 11 (1): 73–79.
8. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R.A. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. Diabetes. 2017; 66 (4): 815–822.
9. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. Endocr. Rev. 2019; 40 (6): 1447–1467.
10. Donahue S.R., Turner K.C., Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. Clin. Pharmacokinet. 2002; 41 (15): 1301–1309.
11. Blonde L., Joyal S., Henry D., Howlett H. Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy. Int. J. Clin. Pract. 2004; 58 (9): 820–826.
12. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. Diabetes Obes. Metab. 2003; 5 (6): 424–431.
13. Garber A.J., Bruce S., Fiedorek F.T. Durability of efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label extension study. Clin. Ther. 2002; 24 (9): 1401–1413.
14. Davidson J.A., Scheen A.J., Howlett H.C. Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 2004; 27 (15): 1205–1216.

Combined Hypoglycemic Therapy: the Realities of Clinical Practice

Ye.V. Doskina, PhD

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Yelena V. Doskina, evd-evd20008@yandex.ru

Currently, there noticed steady increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus. Taking into account the chronic and steadily progressing nature of its course, it is extremely important to begin the use of optimal hypoglycemic therapy for each individual patient as early as possible with the achievement of target metabolic indicators. The article provides a clinical case demonstrating the effectiveness of the fixed combination of metformin and glibenclamide in the treatment of a patient with type 2 diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus, oral hypoglycemic therapy, clinical case*