



ГОУ ВПО  
МГМСУ, кафедра  
эндокринологии  
и диабетологии

# Комбинированная терапия на старте лечения сахарного диабета

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

*В статье обсуждаются вопросы комплаентности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа антигипергликемической терапии, обосновывается раннее назначение комбинации сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза СД. На примере препарата Глюкованс® показано, что одной из самых рациональных комбинаций в достижении контроля гликемии, а также высокой приверженности пациентов лечению является фиксированная комбинация глибенкламида и метформина (2,5/500 мг или 5/500 мг в 1 таблетке).*

Лечение сахарного диабета (СД) 2 типа – это проблема, касающаяся многих людей, поскольку рост распространенности этого недуга позволяет говорить о глобальной эпидемии СД [1, 2, 3]. Гипергликемия является не только неотъемлемым метаболическим признаком СД 2 типа, но и ведущим нарушением, на устранение которого должно быть направлено лечение заболевания. В последнее время в фармакотерапии наблюдается смещение акцентов в сторону комбинации сахароснижающих препаратов с различным механизмом действия [4, 5]. Результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование диабета в Великобритании) позволили обосновать необходимость широкого использования комбинированной терапии для эффективного контроля гликемии. В этом исследовании было четко продемонстрировано: монотерапия эффективна лишь ограниченное время, через 3 года после установления диагноза СД

2 типа в комбинированной терапии нуждаются 45% пациентов, через 9 лет эта цифра достигает уже 75%, а спустя 9 лет монотерапия эффективна лишь у каждого четвертого пациента [6].

Начало терапии с комбинации сахароснижающих препаратов ведет к более быстрому снижению гликемии вплоть до необходимых целевых показателей и увеличивает число пациентов с СД 2 типа, достигающих целевых показателей метаболического контроля. Очевидно, что важной составляющей успешного лечения СД 2 типа также является рациональность комбинаций лекарственных средств. В этом контексте, учитывая сложный многофакторный патогенез заболевания, оптимально воздействие на различные механизмы возникновения гипергликемии [7, 8, 9]. Эффективная и поэтому часто используемая комбинация производных сульфонилмочевины (ПСМ) и метформина, наиболее изученных на практике сахароснижающих препаратов, дает возможность успешно конт-

ролировать гликемию [7, 8, 10, 11]. Повышение приверженности больного лечению – одна из наиболее сложных проблем для лечащего врача. Именно поэтому важным этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии, в том числе и СД 2 типа, стало создание фиксированных комбинаций (ФК) препаратов, значительно улучшающих приверженность пациентов терапии, что в конечном итоге ведет к еще большей эффективности лечения заболевания [4, 12, 13]. Среди ФК особого внимания заслуживает препарат Глюкованс® [9, 14, 15]. В арсенале эндокринолога имеются две его лекарственные формы, содержащие в 1 таблетке глибенкламид и метформин в дозах 2,5/500 мг или 5/500 мг. При применении препарата Глюкованс реализуется основной смысл комбинированной терапии СД 2 типа, а именно, увеличение сахароснижающей активности достигается за счет воздействия компонентами препарата на разные звенья патогенеза заболевания, что значительно повышает результативность лечения [9, 16, 17]. Применение глибенкламида и метформина в ФК приводит к увеличению сахароснижающего эффекта, уменьшению риска развития нежелательных явлений и лучшей переносимости лечения больными СД 2 типа [7, 18]. Один из компонентов препарата Глюкованс® – глибенкламид – доказал свою эффективность (UKPDS 33) в снижении риска



развития хронических осложнений СД 2 типа [19]. Среди ПСМ глибенкламид считается препаратом с наиболее выраженным сахароснижающим эффектом [2, 18, 20]. Принято считать, что высокий сахароснижающий потенциал глибенкламида объясняется особенностями его химической структуры – наличием не только сульфонилмочевинной, но и бензамидной группировки в молекуле. Поэтому, взаимодействуя с двумя связывающими местами рецепторов бета-клеток, глибенкламид наиболее быстро способствует закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, стимулирует деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и, следовательно, секрецию эндогенного инсулина, особенно в присутствии глюкозы. Периферическое (экстрапанкреатическое) действие препарата, по-видимому, вторично и обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает угнетение гепатической продукции глюкозы и улучшение утилизации периферическими тканями; собственные экстрапанкреатические эффекты убедительно не доказаны [5, 11].

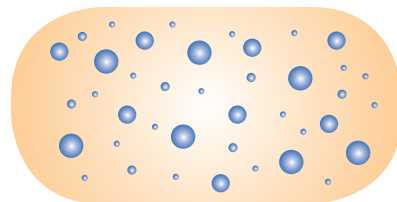
Важным аргументом в пользу Глюкованса является то, что это единственный комбинированный препарат, имеющий особую микронизированную форму глибенкламида [9, 14]. Отметим, что в этом препарате микронизированные частицы глибенкламида разного размера расположены в легко растворимом матриксе метформина. Частицы мелкого размера быстрее растворяются, поэтому высвобождают и всасывают глибенкламид из Глюкованса происходит быстрее, чем из обычной таблетки глибенкламида (более раннее достижение пика концентрации препарата). Иначе говоря, уникальная технология производства Глюкованса, определяющая быстрый выход глибенкламида в кровоток, обеспечивает контролируемое высвобождение компонентов препарата в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов (рис. 1) [21]. Высокая

биодоступность препарата Глюкованс® благодаря уникальной системе доставки частиц глибенкламида разного размера обеспечивает его более быстрое поступление в кровоток, позволяет при меньших дозах лекарственного средства получить хороший сахароснижающий эффект и снизить риск гипогликемии (рис. 2, 3) [21, 22, 23]. Терапевтическая концентрация препарата в крови достигается быстро, в течение 15–30 минут, пик его концентрации в плазме достигается примерно за 4 часа [9]. Говоря о втором компоненте препарата Глюкованс, напомним, что интенсивный контроль гликемии с помощью метформина доказанно уменьшает показатели общей смертности больных, а также смертности, связанной с СД и инфарктом миокарда [24]. Основной механизм действия метформина – снижение гепатической продукции глюкозы. Подавляя процессы глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, метформин обеспечивает нормализацию показателей гликемии натощак (снижение на 3,3–3,9 ммоль/л). Показано, что это происходит вследствие торможения поступления в гепатоциты различных субстратов глюконеогенеза, а также ингибирования ключевых ферментов этого процесса – пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Снижение базальной скорости выработки глюкозы в печени тесно коррелирует с уменьшением уровня гликемии натощак [2, 25]. Кроме того, подавление метформином

эндогенной продукции глюкозы в постпрандиальный период необходимо для предотвращения избыточного роста гликемии после приема пищи [26].

Первичный антигипергликемический эффект метформина связан также с воздействием на липотоксичность. Повышенная концентрация свободных жирных кислот определяется у большинства больных СД 2 типа; метформин обладает способностью снижать на 10–17% продукцию свободных жирных кислот и на 10–30% их окисление [2, 26].

Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием метформина реализуется посредством ряда известных клеточных механизмов. Со стороны рецепторов инсулина наблюдается повышение их числа и аффинности, происходит стимуляция тирозинкиназной активности рецепторов, а также стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы, их транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану [8, 14]. Замедляя скорость всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте, а также снижая аппетит, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии [27]. Интестинальные эффекты метформина вносят существенный вклад в предотвращение постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Повышая печеночную и перифе-



Микронизированные частицы глибенкламида разного размера, расположенные в растворимом матриксе метформина.



Растворимый матрикс метформина

Спектр частиц глибенкламида:

- 25% частиц диаметром  $\leq 6$  мкм
- 25% частиц диаметром 7–10 мкм
- 25% частиц диаметром 11–20 мкм
- 25% частиц диаметром  $\geq 21$  мкм

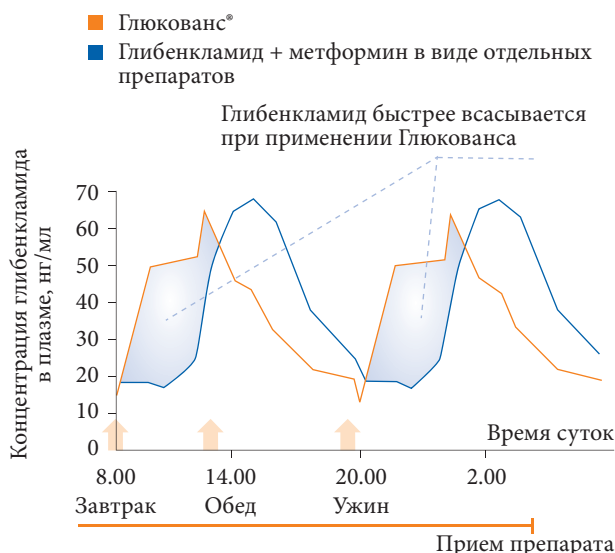
**Оптимизация поступления глибенкламида в кровоток: частицы мелкого размера быстрее растворяются, обеспечивая быстрое высвобождение [21]**

Рис. 1. Уникальная технология, использованная при создании препарата Глюкованс\*

\* Адаптировано по [21].



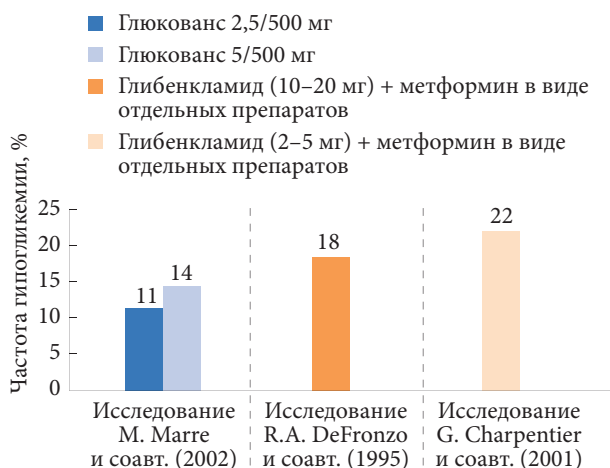
**Концентрация глибенкламида в плазме после приема таблетки Глюкованс выше, чем после приема комбинации отдельных препаратов**



Модель изменения концентрации глибенкламида на протяжении 24 часов после приема таблетки Глюкованса или одновременного приема метформина и глибенкламида. Прием препаратов осуществлялся 2 раза в день: в 8:00 и 18:00.

**Рис. 2. Модель концентрации глибенкламида в плазме после приема препарата Глюкованс**

**У пациентов, получающих Глюкованс®, риск развития гипогликемии ниже, чем на фоне приема комбинации отдельных препаратов метформина и глибенкламида**



**Большинство эпизодов гипогликемии на фоне терапии Глюковансом были легкой и умеренной степени тяжести и не требовали медицинской помощи**

**Рис. 3. Риск гипогликемий при приеме препарата Глюкованс\***

\* Адаптировано по [9, 22, 23].

Литература  
→ С. 71–72

рическую чувствительность к инсулину, метформин напрямую не влияет на секрецию этого гормона. Вместе с тем препарат опосредованно улучшает секрецию инсулина, снижая глюкозо- и липотоксичность, способствуя сохранению функционального потенциала бета-клеток. Важно, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку он не стимулирует продукцию инсулина бета-клетками [1, 26].

Несомненным достоинством фиксированной комбинации глибенкламида и метформина является то, что входящие в ее состав компоненты потенцируют действие друг друга, также снижается риск возникновения побочных эффектов, в том числе гипогликемии. При этом фармакокинетика метформина не меняется, но пик концентрации глибенкламида, как было отмечено выше, наступает раньше, что является важным преимуществом Глюкованса [9, 14].

Данная лекарственная комбинация имеет достаточную доказательную базу благодаря результатам многоцентровых рандомизированных исследований [14, 15, 16, 28]. В клинических исследованиях продемонстрировано дополнительное снижение HbA1c на 0,6% при переводе на Глюкованс® с монотерапии глибенкламидом или метформином, что свидетельствует о высокой клинической эффективности Глюкованса в терапии СД 2 типа [28]. Важно, что при приеме препарата Глюкованс® у пациентов была отмечена более высокая комплаентность: 77% по сравнению с 54% на фоне свободной комбинации глибенкламида и метформина; 87% по сравнению с 71% у принимавших метформин. Опыт применения Глюкованса свидетельствует также о хорошей переносимости препарата [14, 18].

Спектр клинического применения Глюкованса обширен. При впервые выявленном СД 2 типа и уровне HbA1c 7,6–9,0%, когда есть необходимость в быстром и надежном снижении гликемии, начальная доза составляет 1 таблетку пре-

парата Глюкованс® 2,5/500 мг или 5/500 мг 1 раз в сутки. Выбор дозировок обеспечивает удобную титрацию лекарственного средства до достижения целевого уровня HbA1c. Для достижения целевых показателей гликемии дозу препарата постепенно повышают каждые 2 недели. При неэффективности монотерапии метформином в оптимальной суточной дозе 2000–2500 мг Глюкованс® назначают в дозе 500/2,5 мг по 1–2 таблетки в сутки. В случае перевода с совместного применения метформина и глибенкламида на Глюкованс® начинают с дозы 1–2 таблетки в сутки в зависимости от предшествующей дозы указанных препаратов. Согласно недавнему ретроспективному анализу, у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c (≥ 8%) Глюкованс® при меньших дозировках снижал уровень HbA1c на 3,2%, в то время как отдельные комбинации – только на 1,9% [28]. Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки в дозировке 5/500 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс® 2,5/500 мг. Оптимальным режимом считается прием препарата два раза в день (утром и вечером) во время еды. Противопоказаниями для назначения препарата являются: СД 1 типа, нарушения функций почек (СКФ < 60 мл/мин), заболевания крови, состояния гипоксии любой природы, а также злоупотребление алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. Применение препарата следует прекратить до проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (не менее чем за 48 ч до и после манипуляции), а также плановых операций под общим наркозом. В заключение следует отметить, что СД 2 типа представляет серьезную проблему здоровья населения России. В клинической практике среди фиксированных комбинаций достойное место занимает препарат Глюкованс®, который с годами применения не утрачивает, а лишь укрепляет свои позиции в лечении СД 2 типа. ☼