

Практические аспекты терапии сахарного диабета 2 типа

Инфаркт миокарда и инсульт – основная причина смерти больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа хорошо изучена. Появление в арсенале эндокринолога большого числа препаратов, позволяющих эффективно снижать гипергликемию, породило новую терапевтическую проблему – гипогликемию, которая, в свою очередь, существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. В этой связи на первый план выходит стратегия такой противодиабетической терапии, которая бы не провоцировала развитие гипогликемии и обеспечивала длительный гликемический контроль. О современных терапевтических подходах к терапии СД 2 типа участникам IX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2013» (Москва, 28–30 марта 2013 г.) рассказал заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д. м. н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. В фокусе – препарат сульфонилмочевины «третьего» поколения глиметирид (Амарил®) и его фиксированная комбинация с метформинном (Амарил® М).



Профессор
А.М. Мкртумян

В 2000 г. эксперты ВОЗ сделали прогноз, согласно которому к 2011 г. число больных СД в мире должно было составить 285 млн человек. Объявленные в 2012 г. статистические данные – 371 млн человек с СД, 90% из них больны СД 2 типа – стали для обществу «холодным душем».

Все эти больные остро нуждаются в адекватной терапии, поскольку у 80% имеется риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 3–4 раза. Согласно европейским данным, 20% всех лиц, проходящих операцию по поводу реваскуляризации коронарных сосудов, страдают СД 2 типа. В действительности эта цифра может быть существенно выше, так как сосудистые осложнения могут развиваться уже при нарушенной толерантности к глюкозе, что, в частности, было убедительно показано в ходе Парижского проспективного исследования (Paris Prospective Study). Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений – одна из основных задач лечащего

врача. Подход к ее решению должен быть комплексным, включающим коррекцию гипергликемии, лечение артериальной гипертензии, коррекцию дислипидемии, анти-тромбоцитарную терапию, а также немедикаментозные и инвазивные методы лечения.

Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа хорошо изучена (рис. 1)¹. Сегодня гипогликемия при СД 2 типа представляет собой более актуальную проблему, чем гипергликемия. С гипергликемией медицина училась бороться на протяжении тысячелетий – первые опыты по использованию растений, обладающих сахароснижающими свойствами, были проведены задолго до появления фармакотерапии в ее современном виде. А на проблему гипогликемии стали обращать внимание сравнительно недавно, причем в связи с появлением препаратов, эффективно снижающих уровень глюкозы в крови. В последние годы появились и научные доказательства связи между гипогликемией и повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Например, в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование сахарного диабета у ветеранов войн США) у пациентов с СД 2 типа отмечено повышение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне гипогликемии в 4,04 раза. Для сравнения, такой серьезный фактор, как возраст, увеличивал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,09 раза, а наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе – в 3,11 раза². Особенно опасно, что эпизод гипогликемии нередко остается незамеченным, и ни пациент, ни врач не прикладывают никаких усилий по нейтрализации нанесенного им вреда.

IX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2013»

Проблема предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа стоит настолько остро, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) стало использовать показатель сердечно-сосудистой безопасности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в качестве одного из критериев одобрения новых ПССП.

Выбор терапии СД 2 типа у пожилых пациентов, как правило, сопряжен с рядом сложностей. Эти пациенты страдают большим количеством сопутствующих заболеваний, в частности – нарушением функции почек. Кроме того, у них часто наблюдается изолированная постпрандиальная гипергликемия и высокий риск гипогликемии. Наконец, такие больные, как правило, уже получают большое количество лекарственных средств, и добавление новых препаратов приводит к полипрагмазии и снижению приверженности лечению. Общая стратегия ведения больных СД 2 типа, направленная на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, предполагает контроль основных негликемических факторов риска, для чего могут использоваться гипотензивные препараты, статины, аспирин, при обязательном изменении образа жизни.

Выбор индивидуальной терапевтической тактики следует осуществлять с учетом особенностей конкретного пациента. Так, больные молодого возраста, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни и находящиеся на ранних стадиях заболевания, нуждаются в более жестком контроле уровня HbA1c. Пациентам старшего возраста, с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе, сопутствующими заболеваниями, огра-

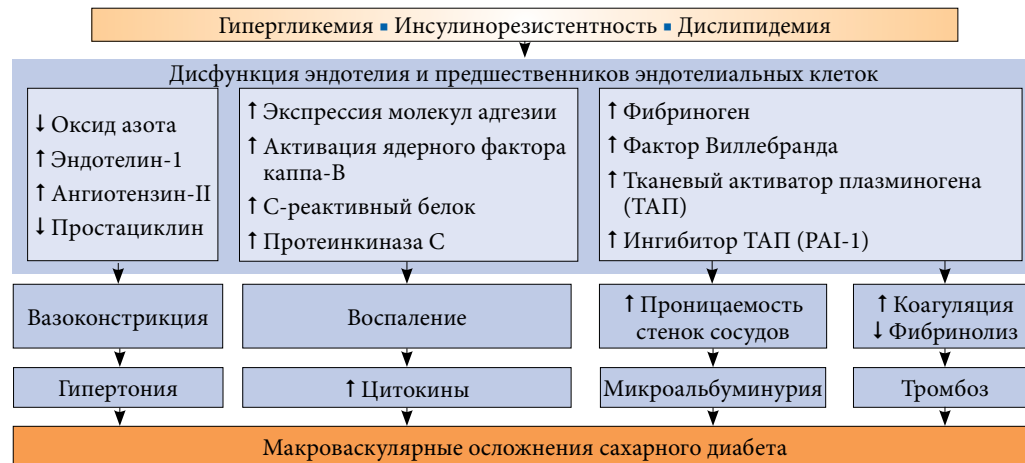


Рис. 1. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

ниченной ожидаемой продолжительностью жизни и длительно текущим СД, интенсификация мер по достижению целевого значения HbA1c не показана.

Успех лечения СД 2 типа и приверженность больного терапии во многом зависят от качества жизни, которого удастся достичь при помощи лечения. Сахарный диабет – заболевание, требующее непрерывной пожизненной терапии, а значит, при подборе терапии следует учитывать все факторы – от способности выбранных препаратов предупреждать развитие осложнений СД до удобства схемы и режима лечения для пациента (рис. 2).

Вне зависимости от возраста пациента и особенностей течения заболевания при подборе терапии следует отдавать предпочтение современным препаратам, не провоцирующим развитие гипогликемии и обеспечивающим длительный гликемический контроль.

В терапии СД 2 типа сегодня используются лекарственные средства разных групп, однако шире всего применяются препараты сульфонилмочевины. Эффективность этих средств была доказана достаточно давно. А препарат сульфонилмочевины второго поколения

глибенкламид благодаря высокой сахароснижающей активности был объявлен «золотым стандартом». Однако практика показала, что его применение ассоциировалось с высоким риском развития гипогликемии. Сегодня в нашем распоряжении есть препарат нового поколения – глимепирид (Амарил®). Особое положение глимепирида среди других препаратов сульфонилмочевины обусловлено особенностями строения его молекулы. Молекула глимепирида быстро связывается с высокоаффинным рецептором сульфонилмочевины бета-клеток поджелудочной железы (SUR1) и так же быстро диссоциирует. Так, ассоциация глимепирида с SUR-рецепторами в 2,5–3 раза быстрее, чем у глибенкламида, а диссоциация из связи с рецепторами – в 8–9 раз. Благодаря этому свойству глимепирида, во-первых, происходит быстрый выброс инсулина в ответ на изменение уровня глюкозы крови, а во-вторых, снижается риск развития гипогликемии³.

Еще одним важнейшим свойством глимепирида является его способность снижать инсулинорезистентность периферических тканей и, соответственно, улучшать утилиза-

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011.

² 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.

³ Müller G., Hartz D., Pünter J. et al. Differential interaction of glibemipride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics // Biochim. Biophys. Acta. 1994. Vol. 1191. № 2. P. 267–277.

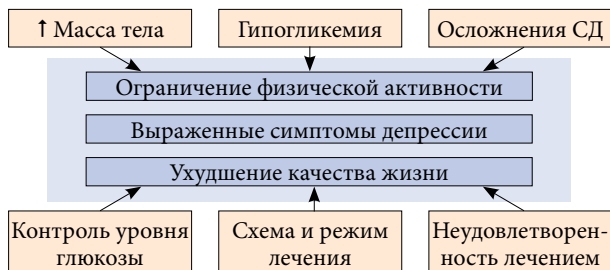


Рис. 2. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с СД 2 типа



Рис. 3. Влияние препаратов сульфонилмочевины на секрецию инсулина и на гликемию

цию глюкозы⁴. У здорового человека поступление глюкозы в мышечные и жировые клетки осуществляется при помощи белков-транспортеров GLUT-1 и GLUT-4. При инсулинорезистентности концентрация этих белков в плазматической мембране снижается, что и является причиной уменьшения поступления глюкозы в клетки. Молекулы глимепирида способствуют экспрессии белков-транспортеров и перераспределению их в стенках инсулинорезистентных клеток, что приводит к восстановлению нормальных процессов транспорта глюкозы сквозь плазматическую мембрану. Глимепирид обладает оптимальным инсулиностимулирующим

эффектом. По сравнению с глибенкламидом при применении глимепирида замедляется процесс истощения бета-клеток, а значит – и прогрессирование СД 2 типа. Весьма умеренно стимулируя выработку инсулина, глимепирид эффективно снижает уровень гликемии (рис. 3).

Немаловажно, что применение глимепирида способствует уменьшению показателей как гликемии натощак, так и постпрандиальной гликемии. Сахароснижающая активность глимепирида, оцененная по уровню гликированного гемоглобина, довольно высокая – по сравнению с плацебо на фоне монотерапии глимепиридом уровень HbA1c снизился на 2,4% (с 9,1% до 6,7%, $p < 0,001$).

Эффективность глимепирида в отношении гликемического контроля сочетается с благоприятным профилем гипогликемической безопасности. Так, эпизоды гипогликемии на фоне его приема возникают в 6,5 раз реже, чем на фоне приема глибенкламида⁵.

Еще одним важным аспектом безопасности сахароснижающих препаратов является их влияние на вес пациента. На фоне терапии глимепиридом наблюдается устойчивая тенденция к нормализации веса, тем более выраженная, чем больше избыточный вес: у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$) вес снижается на 2,2 кг, а у больных с избыточной массой тела (ИМТ $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$) – на 1,4 кг⁶. Способность глимепирида уменьшать массу тела связана с его свойством оптимизировать секрецию инсулина: этот гормон обладает выраженным антилипидическим действием, и его высокие концентрации в крови препятствуют снижению массы тела.

Экскреция глимепирида осуществляется как через печень (35%), так и через почки (65%). Доказано, что фармакокинетика препарата у пациентов с СД в сочетании с поражением печени и у здоровых лиц не различается. Глимепирид обладает предсказуемой фармакокинетикой у пациентов с почечной недостаточностью. Таким образом, препарат может применяться у пациентов с нарушениями функций этих органов.

Амарил® (глимепирид) чрезвычайно удобен в назначении и использовании. Стартовая доза препарата составляет 1 мг, а прием – вне зависимости от выбранной суточной дозы – осуществляется 1 раз в сутки. Доза легко титруется, так как препарат выпускается в 4 дозировках (1, 2, 3 и 4 мг), причем таблетки с разным количеством действующего вещества (а также упаковки этих таблеток) различаются по цветам, что особенно удобно для пожилых пациентов. Если стартовая доза в 1 мг оказывается недостаточной, через 1–2 недели ее можно увеличить до 2 мг. Титрация дозы осуществляется 1 раз в неделю под контролем уровня гликемии натощак и через 2 часа после еды. Дальнейшее увеличение дозы, если это необходимо, осуществляется по той же схеме – с промежутком в 1–2 недели. Максимальная суточная доза Амарила составляет 6 мг и может быть принята в виде двух таблеток (3 + 3 мг или 4 + 2 мг).

Удобный режим приема Амарила положительно влияет на комплаентность пациентов: этот показатель на фоне терапии глимепиридом существенно выше, чем при лечении глибенкламидом (рис. 4)⁷. В целом для терапии СД 2 типа характерна невысокая комплаентность: пациенты вы-

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационное удостоверение П № 015530/01.

⁵ Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.

⁶ Scholz G.H., Schneider K., Knirsch W., Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: A non-interventional observational cohort study // Clin. Drug Invest. 2001. Vol. 21. P. 597–604.

⁷ Charpentier G., Fleury F., Dubroca I. et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of oral hypoglycemic agent compliance // Diabetes Metab. 2005. Vol. 31. № 2. P. 189–195.

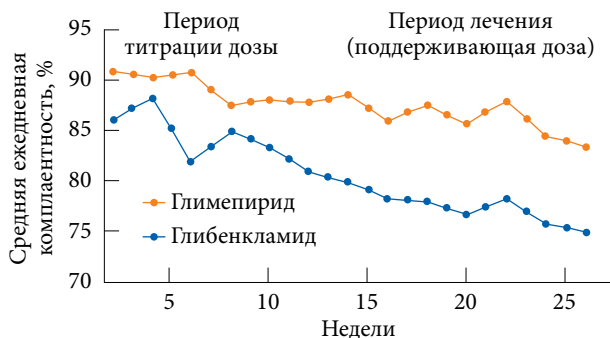
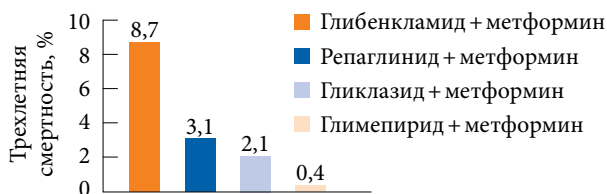


Рис. 4. Приверженность пациентов лечению на фоне терапии глимепиридом в сравнении с глибенкламидом



$p=0,002$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «репаглинид + метформин»;

$p=0,001$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «гликлазид + метформин»;

$p<0,0001$ при сравнении группы «глибенкламид + метформин» с группой «глимепирид + метформин»;

$p=0,024$ при сравнении группы «репаглинид + метформин» с группой «глимепирид + метформин»;

$p=0,034$ при сравнении группы «гликлазид + метформин» с группой «глимепирид + метформин».

Рис. 5. Влияние комбинаций метформина с разными секретогогами инсулина на годовую смертность пациентов с СД 2 типа

полняют не более 60% врачебных предписаний. Амарил® в этом отношении демонстрирует хорошие результаты, что объясняется удобным режимом приема препарата – 1 раз в сутки. Доказано, что увеличение кратности приема препарата с 1 раза в день до 2 раз в день снижает комплаентность на 30%.

Повышению комплаентности способствует также сокращение общего числа таблетированных препаратов, назначаемых врачом. Именно в этом состоит одно из ос-

новных преимуществ использования фиксированных комбинаций (ФК) – лекарственных средств, в которых объединено несколько действующих веществ. Так, ретроспективный анализ приверженности пациентов, длительное время получающих ПССП, оцененной как отношение числа дней назначенной терапии к числу дней назначенной терапии, показал: приверженность пациентов, получающих ПССП в форме свободной комбинации, составила 54%, а фиксированной – 77%⁸.

По сравнению со свободными комбинациями ФК характеризуются более высокой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов, а также более низкой стоимостью.

Препарат Амарил® М представляет собой фиксированную комбинацию глимепирида и метформина. Важнейшим аргументом в пользу комбинации глимепирида и метформина является ее нейтральное влияние на выживаемость больных – среди других секретогогов Амарил® М характеризуется самым низким показателем смертности (рис. 5)⁹.

Преимущества ФК глимепирида и метформина по сравнению с ФК глибенкламида и метформина изучались в рамках двойного слепого проспективного многоцентрового исследования с участием 152 пациентов с СД 2 типа, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг). Через 12 месяцев терапии уровень HbA1c в группе ФК глимепирида и метформина составил 7,2% (исходный уровень HbA1c 9,4%), в группе ФК глибенкламида и метформина – 7,6% (исходно – 9,6%). В группе ФК глимепирида и метформина в 1,7 раза боль-

ше пациентов достигли целевого уровня HbA1c по сравнению с группой приема ФК глибенкламида и метформина, а доля пациентов с гипогликемическими эпизодами легкой и средней тяжести была на 40% меньше. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что ФК глимепирида и метформина превосходит ФК глибенкламида и метформина как в отношении эффективности, так и профиля безопасности¹⁰.

В целом данные исследований убедительно демонстрируют преимущество комбинации глимепирида и метформина перед многими другими схемами назначения ПССП.

Заключение

Глимепирид (Амарил®), представляя собой препарат сульфонилмочевины третьего поколения, характеризуется высокой эффективностью в отношении снижения уровня гликемии и HbA1c и, что очень важно, поддержания гликемического контроля. При этом Амарил® обладает благоприятным профилем безопасности, что выражается в низком риске развития гипогликемии на фоне его приема, отсутствию увеличения массы тела и возможности назначения пациентам с заболеваниями печени и почек. Большое значение имеет способность глимепирида «экономно» стимулировать выработку инсулина и уменьшать инсулинорезистентность периферических тканей.

Фиксированная комбинация глимепирида и метформина, выпускаемая под торговым наименованием Амарил® М, представляется весьма перспективным средством для лечения СД 2 типа, поскольку позволит повысить комплаентность пациентов при снижении затрат на лечение. ☼

⁸ Melikian C., White T.J., Vanderplas A. et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 3. P. 460–467.

⁹ Monami M. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // Diabetes Metab. Res. Rev. 2006. Vol. 22. P. 477–482.

¹⁰ González-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mell // J. Diabetes Complications. 2009. Vol. 23. № 6. P. 376–379.