



МГМСУ,
Москва

Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила® и метформина (Амарил® М)

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН

Обосновывается преимущество назначения комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и метформина при патогенетической терапии сахарного диабета 2 типа. Приводятся новейшие рекомендации экспертов Российской ассоциации эндокринологов. Представлены данные, свидетельствующие о перспективности комбинированного препарата Амарил® М (глимепирид + метформин в фиксированной дозе) для достижения компенсации СД 2 типа.

Алгоритмы терапии сахарного диабета (СД) 2 типа, представленные различными международными и национальными ассоциациями в последние три года, являются самым обсуждаемым вопросом среди эндокринологов и диабетологов. Среди этих документов Консенсус (Согласованный алгоритм) Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD); алгоритм терапии СД 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE); рекомендации Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE);

рекомендации Шотландского междуниверситетского сообщества (SIGN). Наконец, в феврале 2011 г. опубликован проект РАЭ «Консенсус экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». Столь бурный интерес после длительного «застоя» к проблеме терапии СД 2 типа обусловлен прогрессирующим течением заболевания и ухудшением контроля гликемии относительно успехов в контроле таких факторов сосудистого риска, как артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия (рис. 1). Если к 2000 г. (по сравнению с периодом 1988–1994 гг.) доля лиц, до-

бившихся целевых показателей артериального давления и концентрации холестерина в крови, увеличилась на 23% и 42% соответственно, то число лиц с показателем уровня HbA1c менее 7% уменьшилось на 16%.

Практически две трети пациентов с СД 2 типа как в США и Европе, так и в РФ не достигают целевого уровня HbA1c (рис. 2 и 3). В связи с этим возникает необходимость интенсифицирования сахароснижающей терапии, однако сдерживающим барьером является гипогликемия, особенно опасная в ночное время. Изучение взаимосвязи между уровнем гликемии и смертностью, распределенной по степени выраженности тромболизиса при инфаркте миокарда, показывает: при гликемии менее 4,5 ммоль/л максимальный риск смерти наблюдается через 30 дней [13].

Исходя из этого, терапия сахарного диабета 2 типа должна осуществляться с постоянной оглядкой на предупреждение гипогликемии. Монотерапия одним из пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) имеет положительные результаты лишь непродолжительное время и обычно эффективна первые 5–6 лет



заболевания. В дальнейшем возникает необходимость использовать комбинацию двух и более препаратов с различным механизмом действия. Так, результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что через 3 года от начала лечения только у 50% больных на фоне терапии диетой и монотерапии ПССП достигается уровень HbA1c менее 7%, а спустя 9 лет только 25% достигают этой цели [9]. Таким образом, большинство пероральных препаратов не способно воздействовать на оба звена патогенеза развития сахарного диабета 2 типа (табл. 1), а значит, для достижения компенсации СД 2 типа через несколько лет после начала лечения необходимо назначать комбинированную терапию.

В клинической практике применяются комбинации из препаратов разных групп, дополняющих друг друга по механизму действия. Патофизиологический подход к лечению СД 2 типа предполагает воздействие на оба дефекта в патогенезе заболевания, то есть на секреторный дефект β-клетки и периферическую чувствительность тканей, в особенности – печени, к инсулину. Третье звено патогенеза СД 2 (снижение продукции глюкозы печенью) (табл. 1) на самом деле является следствием инсулинорезистентности. Очевидно, для эффективного влияния на оба

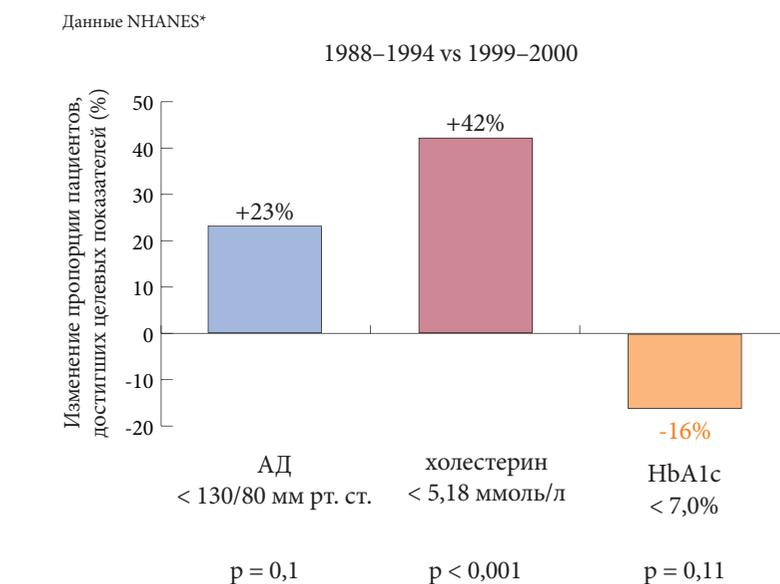


Рис. 1. Гликемический контроль ухудшился по сравнению с другими факторами сосудистого риска

* National Health and Nutritional Examination Survey (USA). Адаптировано по [17]

звена патогенеза сахарного диабета 2 типа необходима комбинированная терапия как минимум двумя препаратами с разными мишенями воздействия. По данным ряда международных исследований, наиболее эффективна комбинация препаратов сульфонилмочевины с метформином (табл. 2).

Механизм действия препаратов сульфонилмочевины (ПССМ) основан на их способности стимулировать образование и секрецию эндогенного инсулина β-клетками поджелудочной же-

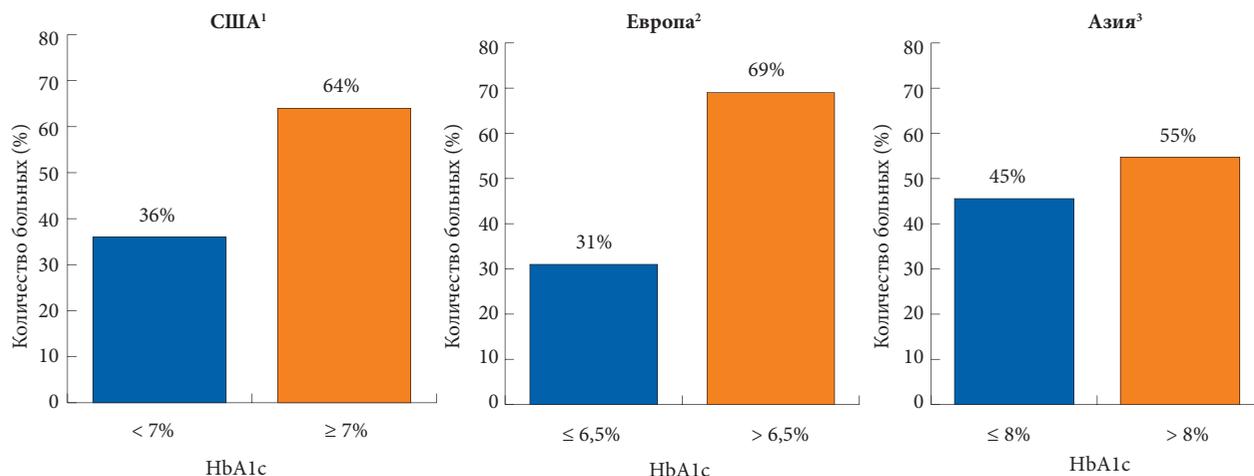
Большинство пероральных препаратов не способно воздействовать на оба звена патогенеза развития сахарного диабета 2 типа, а значит, для достижения компенсации СД 2 типа через несколько лет после начала лечения необходимо назначать комбинированную терапию.

Таблица 1. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на механизмы патогенеза СД 2 типа

	Монотерапия пероральными препаратами*					
	СМ	Меглитиниды	ТЗД	Метформин	ИАГ	ИДПП-4
Улучшение секреции инсулина	✓	✓				✓
Снижение инсулинорезистентности			✓	✓		
Снижение продукции глюкозы печенью			✓	✓		✓

* СМ – сульфонилмочевина; ТЗД – тиазолидиндионы; ИАГ – ингибиторы α-глюкозидазы; ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Рис. 2.
Большинство больных СД 2 типа в мире не достигают целевых показателей HbA1c



¹ Адаптировано по [18]

² Адаптировано по [19]

³ Адаптировано по [20]

Данные результатов обследования более 5000 пациентов в 16 регионах России (2003–2006)*



Рис. 3. Большинство больных СД 2 типа в РФ не достигают целевых показателей HbA1c (42,6% vs 57,4%)

■ HbA1c > 8%
■ HbA1c < 8%

* Адаптировано по [21]

лезы, особенно в присутствии глюкозы [3, 6, 9]. Известно, что ПСМ характеризуются различной силой стимулирующего влияния на секрецию инсулина, что обусловлено особенностями связывания с рецепторами β-клеток (АТФ-зависимыми калиевыми каналами) за счет разной химической структуры молекулы. При едином механизме действия каждый из препаратов сульфонилмочевины имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики и ряд дополнительных фармакологических свойств, которые необходимо учитывать, проводя лечение больных с СД 2 типа [5, 9]. Так, глимепирид (Амарил) причисляется экспертами к сульфонилмочевине третьей генерации.

Отличительными особенностями фармакодинамики глимепирида является его связывание с субъединицей SU-рецептора, молекулярная масса которого 65 кДа, тогда как другие производные сульфонилмочевины связываются в основном с субъединицей массой 140 кДа, что предопределяет особенности его действия, а именно – бережное воздействие на инсулиносекрецию. Амарил в 2,5–3 раза быстрее связывается с SU-рецепторами β-клеток и в 8–9 раз быстрее отщепляется от них, чем глибенкламид. Это приводит к более быстрому началу и к меньшей продолжительности действия глимепирида. Периферическое действие ПСМ имеет вторичную природу. Это действие обусловлено повышением инсулинемии и снижением глюкозотоксичности, что вызывает улучшение утилизации глюкозы тканями и угнетение продукции глюкозы печенью. ПСМ связываются со специфическими белками-рецепторами на клеточной мембране β-клеток и стимулируют секрецию инсулина путем закрытия калиевых каналов и, как следствие, открытия кальциевых каналов. В дальнейшем значительно увеличивается приток кальция внутрь β-клеток, в которых его накопление запускает секрецию инсулина. Наиболее выраженным и значительным дефектом при сахарном диабете 2 типа является резкое

Таблица 2. Сравнительный анализ эффективности комбинированной пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа

Схема лечения	Снижение HbA1c	Снижение гликемии натощак
Препарат СМ* + метформин	~1,7%	~3,6 ммоль/л
Препарат СМ + троглитазон	~0,7–1,8%	~3,0 ммоль/л
Препарат СМ + акарбоза	~1,3%	~2,2 ммоль/л
Репаглинид + метформин	~1,4%	~2,2 ммоль/л

* СМ – сульфонилмочевина

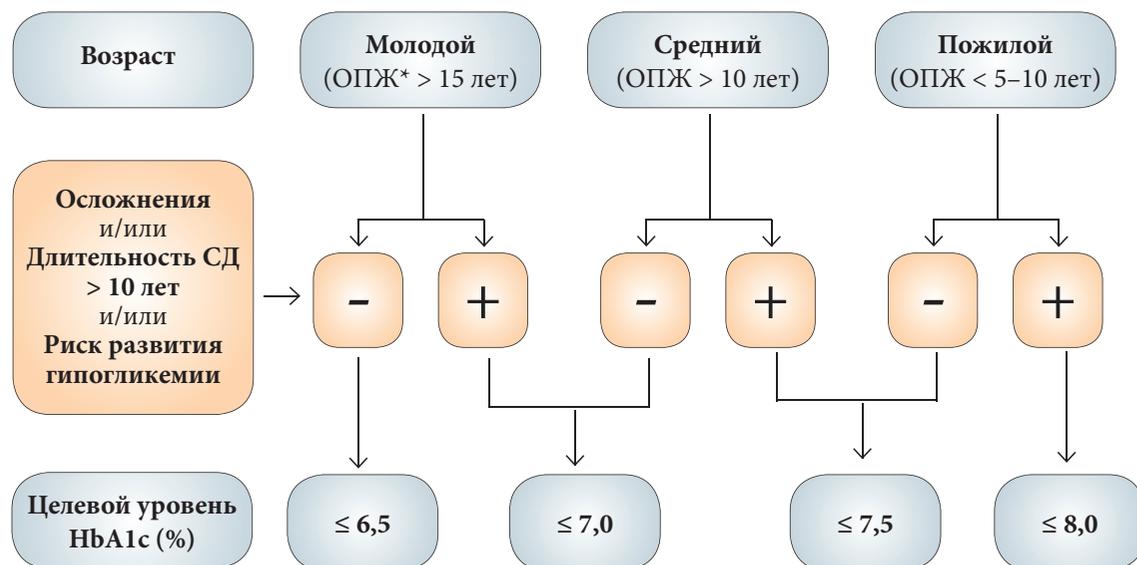


Рис. 4. Индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c в зависимости от возраста (ожидаемой продолжительности жизни), осложнений, длительности СД, риска гипогликемии

* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

снижение, а то и выпадение ранней (первой) фазы секреции инсулина. При выработке терапевтической тактики постоянно следует об этом помнить и правильно подбирать лекарственные средства. Исследования свидетельствуют о достоверном улучшении I фазы секреции инсулина под влиянием Амарила, а также показывают положительное влияние препарата и на II фазу секреции. Тем самым у больных эффективно контролируется постпрандиальная гликемия и снижается риск поздних гипогликемических состояний [7, 11]. Хотя положительные эффекты Амарила широко известны практикующим врачам, следует еще раз отметить его эксперимен-

тальное влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы, с другой стороны – влиянием на сосудистый эндотелий и стимуляцией высвобождения оксида азота, являющегося мощным вазодилататором [8]. В отличие от глибенкламида, при применении глимепирида в дозе от 0,5 мг до 4 мг наряду с улучшением гликемического профиля наблюдается статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение веса на 3 кг и индекса массы тела (ИМТ) на $0,71 \pm 1,38$ кг/м² [12, 16].

Учитывая сложные патофизиологические механизмы развития СД 2 типа, эффективного, долгосрочного контроля гликемии можно достигнуть с помощью препаратов, которые воздей-

ствуют на фундаментальные патофизиологические нарушения, присущие этому заболеванию [3, 13]. В этой связи важнейшим этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии СД 2 типа стало создание фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов, значительно улучшающих приверженность пациентов терапии.

Использование каждого компонента комбинированного препарата в сравнении с монотерапией более высокими дозами приводит к уменьшению частоты нежелательных эффектов и закономерному улучшению переносимости лечения пациентом.

Спектр действия комбинированных препаратов охватывает различные патофизиологические механизмы СД 2 типа, происходит взаимное потенцирование эффектов составляющих препаратов.

тально и клинически доказанный кардиопротективный эффект. С одной стороны, кардиопротективный эффект глимепирида обусловлен его избирательным

влиянием на фундаментальные патофизиологические нарушения, присущие этому заболеванию [3, 13]. В этой связи важнейшим этапом на пути совершенствования

В целом комбинированная сахароснижающая терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, спектр действия комбинированных лекарств охватывает различные патофизиологические механизмы СД 2 типа, и происходит взаимное потенцирование эффектов составляющих препаратов. Во-вторых, использование каждого компонента препарата в более низких суточных дозах в сравнении с монотерапией приводит к уменьшению частоты нежелательных



эффектов и закономерному улучшению переносимости лечения пациентом. Еще одним достоинством комбинированной терапии является простота назначения и процесса титрования дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность пациентов к фармакотерапии.

тивного лечения [4]. Результаты многочисленных исследований показывают: только около трети больных СД 2 типа в достаточной степени соблюдают рекомендованную терапию [13]. Следовательно, упрощение схемы фармакотерапии СД является одной из эффективных стратегий лечения заболевания.

Итак, целесообразность комбинации сульфонилмочевины не подлежит сомнению, поскольку важнейшим патогенетическим звеном СД 2 типа является секреторный дефект β -клетки. В то же время и инсулинорезистентность (ИР) – постоянный признак СД 2 типа, а значит, необходимо применение метформина.

Метформин – единственный ПССП, который, как показано в исследовании UKPDS, снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [15]. Кроме того, метформин рекомендован Международной федерацией диабета (IDF) как препарат первого выбора при лечении больных СД 2 типа.

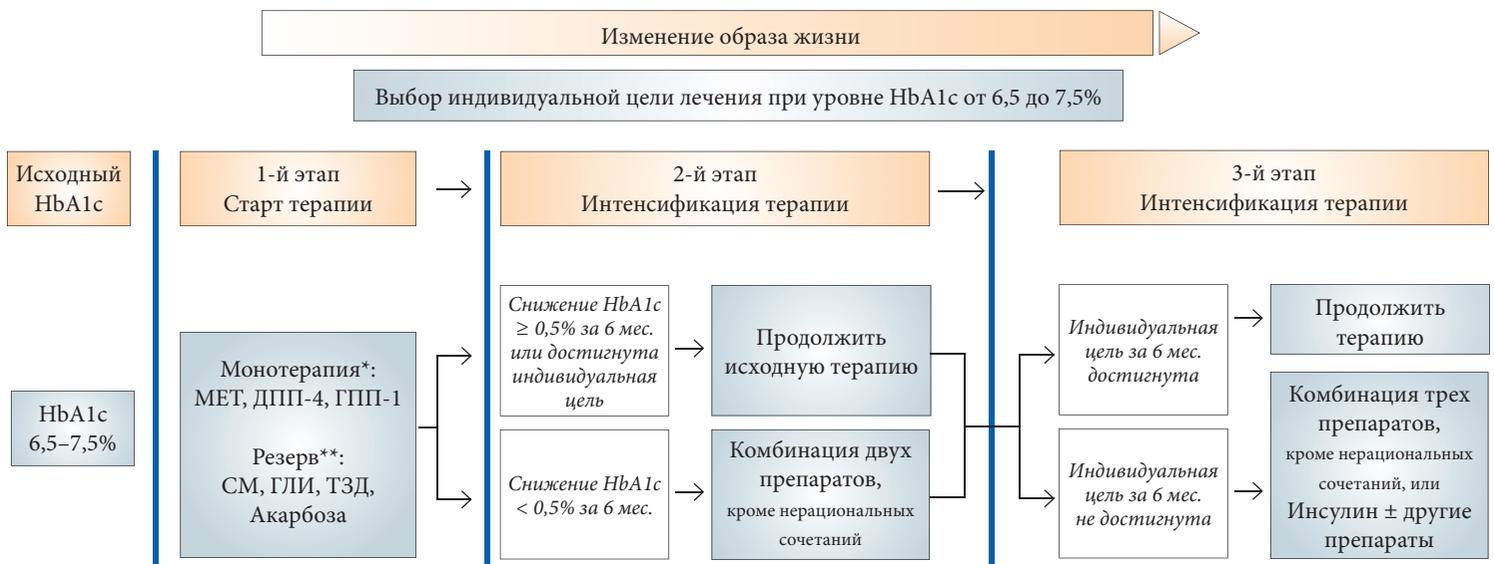
Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на

чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей [1, 10]. Хотя преобладающим является влияние метформина на продукцию глюкозы печенью, именно комбинация его эффектов на уровне всех трех тканей, по-видимому, обуславливает благоприятный фармакологический профиль препарата. В ряде плацебоконтролируемых исследований продемонстрировано, что инсулинозависимое поглощение глюкозы под влиянием метформина повышается на 20–30%. Кроме того, метформин способствует увеличению утилизации глюкозы слизистой кишечника, приводя к снижению концентрации глюкозы в системе портальной вены.

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали: этот механизм действия метформина связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, что приводит к снижению на 25–30% уровня гликемии натощак [10]. Благодаря метформину происходит подавление глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол, и не-

Достоинством комбинированной терапии является простота подбора и процесса титрования дозы для пациента и врача, что также повышает приверженность пациентов к фармакотерапии.

Несоблюдение пациентом рекомендаций врача – одна из основных причин неуспешного лечения любого хронического заболевания, в том числе и СД 2 типа. Действительно, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все шире признается препятствием эффек-



* MET – метформин, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагонподобный пептид-1
** СМ – сульфонилмочевина; ГЛИ – глиниды; ТЗД – тиазолидиндионы

Рис. 5. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c от 6,5 до 7,5%

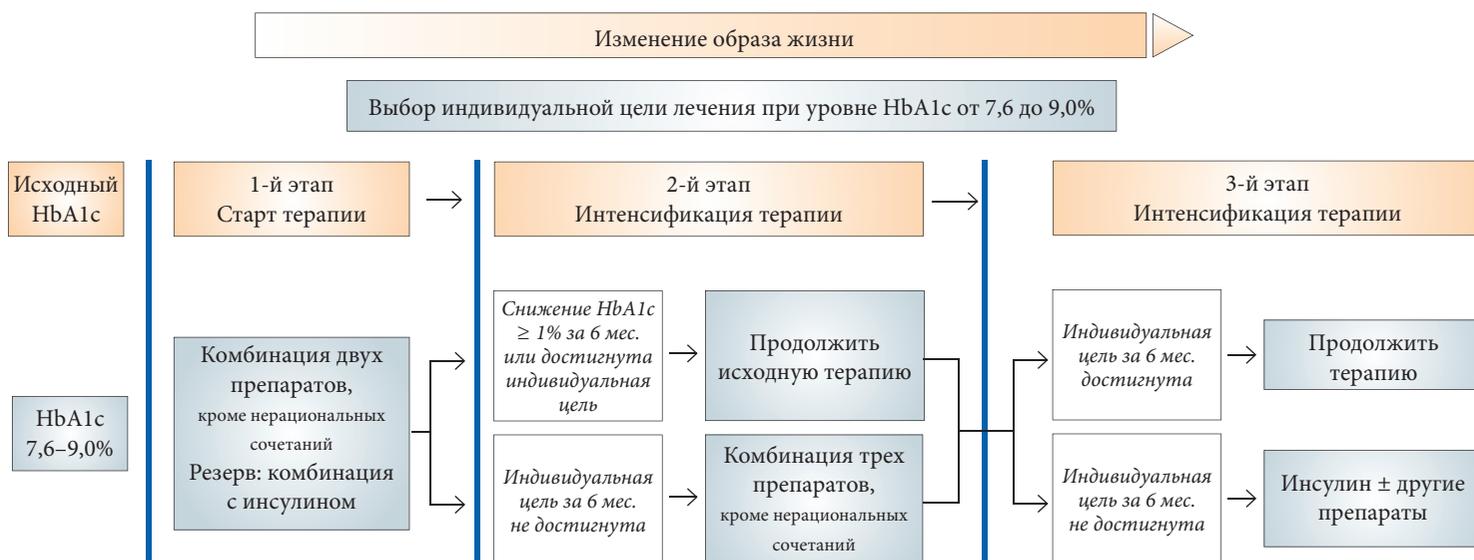


Рис. 6. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c от 7,6 до 9,0%

которых аминокислот. Метформин также препятствует глюко-неогенетическому действию глюкагона. Наряду с этим, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, как следствие повышается чувствительность тканей к инсулину на 18–50%. Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому первоочередной задачей лечения является снижение и поддержание нормальной массы тела. После лечения метформином у тучных пациентов с СД 2 типа часто наблюдается уменьшение веса тела или отсутствует его увеличение. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов на 10–20% и как следствие – снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП. Уменьшение поступления свободных жирных кислот (СЖК) к печени, синтез триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину влечет уменьшение отложения жира в этом органе. Кроме того, уменьшение концентрации и окисления СЖК способствует улучшению профиля действия эндогенного инсулина, что имеет место на фоне терапии метформином больных СД 2 типа.

Снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также демонстрирует протективные эффекты в отношении липо- и глюкозотоксичности. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикронов и их остатков в постпрандиальный период. Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием, метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, способен не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [9]. Кроме того, метформин характеризуется антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [10]. По мнению исследователей [2], комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины или монотерапия инсулином у пациен-

тов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии. Это хорошо видно из анализа результатов перекрестного исследования 50 больных СД 2 типа со вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины [14],

Согласно проекту алгоритма сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа, предложенному Российской ассоциацией эндокринологов в октябре 2010 г., комбинация двух пероральных препаратов показана на ранних этапах лечения СД 2 типа.

которые были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы дополнительно был назначен метформин три раза в день, а больным второй группы – вечернее введение инсулина НРН. При проведении сравнительной оценки эффективности и переносимости терапии констатировано одинаковое улучшение показателей гликемии при обоих вариантах комбинации. Подтверждение того, что комбинированная тера-

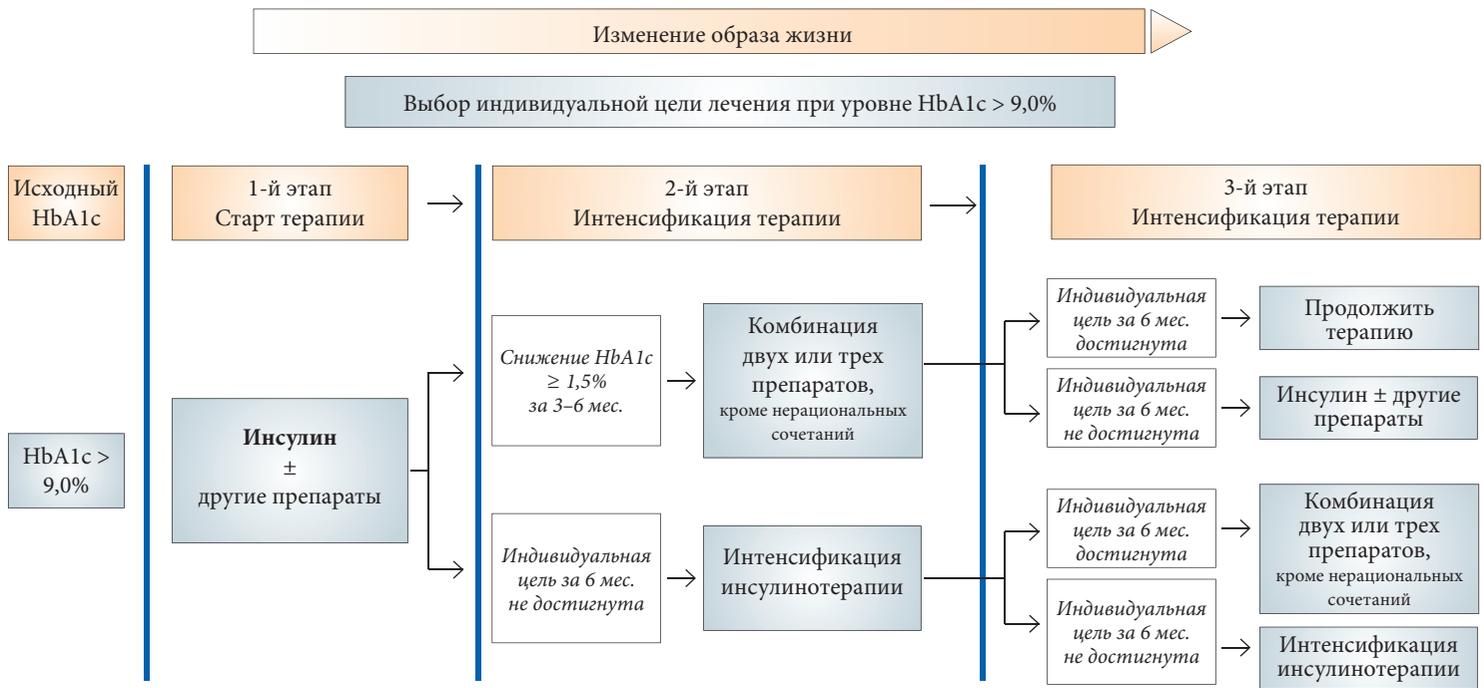


Рис. 7. Консенсус по инициации и интенсификации лечения СД 2 типа до начала инсулинотерапии при уровне HbA1c более 9,0%

пия сульфонилмочевинной и метформинном имеет существенные преимущества перед монотерапией, способствовало созданию

нацию метформина 500 мг и глимепирида 2 мг в одной таблетке. При назначении сахароснижающей терапии в первую очередь надо осуществить необходимый выбор целевого уровня HbA1c. Согласно проекту алгоритма сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа, предложенному Российской ассоциацией эндокринологов в октябре 2010 г., при определении целевого уровня HbA1c необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, наличие осложнений или длительность заболевания. При этом подходе целевой индивидуальный показатель HbA1c может варьировать от 6,5% до 7,5% (рис. 4).

левой показатель не достигается на первом этапе, приступают к комбинации двух препаратов. Примечательно, что при показателе гликированного гемоглобина на старте терапии в пределах 7,6–9% следует начинать лечение сразу с комбинации сахароснижающих препаратов. Основываясь на рекомендациях экспертов РАЭ, можно говорить о том, что комбинация Амарила с метформинном в фиксированной дозе открывает хорошие перспективы достижения компенсации сахарного диабета 2 типа. На рис. 7 представлен алгоритм стартовой терапии СД 2 типа при уровне HbA1c более 9%. В подобных случаях рекомендуется начинать терапию с инсулина с возможной комбинацией другими пероральными препаратами. Данный алгоритм не исключает временный характер инсулинотерапии, и после успешного снятия глюкозотоксичности можно начинать лечение пероральными препаратами, целесообразно в виде их комбинации. Ⓜ

Амарил М представляет собой сбалансированную комбинацию метформина 500 мг и глимепирида 2 мг в одной таблетке. Комбинация Амарила с метформинном в фиксированной дозе открывает хорошие перспективы достижения компенсации сахарного диабета 2 типа.

официальной формы препарата, содержащего оба компонента. Таким комбинированным препаратом является Амарил М, обеспечивающий патогенетический подход к лечению сахарного диабета 2 типа. Амарил М представляет собой сбалансированную комби-

Литература
С. 62 →