

И.В. КОНОНЕНКО,  
к.м.н.,

О.М. СМЕРНОВА,  
д.м.н.

Эндокринологический  
научный центр РАМН,  
Москва

# Место комбинированного препарата Глюкованс в лечении сахарного диабета 2 типа

*Сахарный диабет 2 типа – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит периферическая инсулинорезистентность и нарушения секреции инсулина. Современные подходы в лечении сахарного диабета предполагают раннюю диагностику заболевания (на стадии нарушения толерантности к глюкозе), агрессивную тактику лечения, направленную на раннее достижение целевых значений гликемии, преимущественное использование комбинированной терапии, активную инсулинотерапию для достижения компенсации углеводного обмена.*

**В** 2005 году International Diabetes Federation предложила следующие целевые значения для достижения компенсации СД: гликемию натощак ниже 6,0 ммоль/л через 2 часа после еды ниже 8 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) ниже 6,5%, нормолипидемию, артериальное давление ниже 140/90 мм. рт. ст., индекс массы тела ниже 25 кг/м<sup>2</sup>. Результаты исследования DCCT показали, что достижение таких показателей позволит максимально снизить риск развития осложнений сахарного диабета (Global Guideline for type 2 Diabetes. IDF. Brussels, 2005).

Пероральная антидиабетическая монотерапия прямо влияет только на одно из звеньев патогенеза СД 2 типа. У многих больных это лечение не обеспечивает достаточного долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови и возникает потребность в комбинированной терапии. По

результатам UKPDS (Turner R.C. et al. 1999), монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами уже через 3 года от начала лечения была эффективной только у 50% больных, а через 9 лет – лишь у 25% (рисунок 1). Это обуславливает растущий интерес к различным схемам комбинированной терапии.

Комбинированная терапия (сочетание препаратов разных групп) проводится в случае неэффективности монотерапии первым сахароснижающим препаратом, назначенным в максимальной дозе. Целесообразной является комбинация препаратов, воздействующих как на секрецию инсулина, так и на чувствительность периферических тканей к действию инсулина.

Уже в дебюте СД 2 типа отмечается значительное снижение как чувствительности тканей к инсулину (на 70%), так и секреции инсулина (на 50%) (Haffner S.M. Diabetes Care, 1999). В связи с этим использование комбинации препаратов, воздействующих на оба звена патогенеза уже в первые годы заболевания, является эффективным и целесообразным. Подобной комбинацией является сочетание бигуанидов и производных сульфонилмочевины. Препараты сульфонилмочевины на протяжении уже более чем 30 лет занимают важное место в лечении СД 2 типа. Действие препаратов этой группы связано с усилением секреции инсулина и повышением уровня циркулирующего инсулина, однако с течением времени они теряют способность поддерживать гликемический контроль и функцию б-клеток (Rachman J., Payne M.J. et al., 1998). Бигуаниды

улучшают чувствительность тканей к действию инсулина. На сегодняшний день единственным представителем данного класса препаратов является метформин. Основным механизмом действия метформина направлен на устранение инсулинорезистентности печеночной ткани и снижение избыточной продукции глюкозы печенью (блокирует ферменты глюконеогенеза). В присутствии инсулина метформин увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами, активируя тирозинкиназу инсулинового рецептора и транслокацию GLUT4 и GLUT1 в мышечных клетках. Усиливая анаэробный гликолиз, метформин повышает утилизацию глюкозы кишечником, что проявляется в снижении уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника. Длительное применение метформина приводит к снижению уровня холестерина и триглицеридов в крови, положительно влияет на фибринолитические свойства крови.

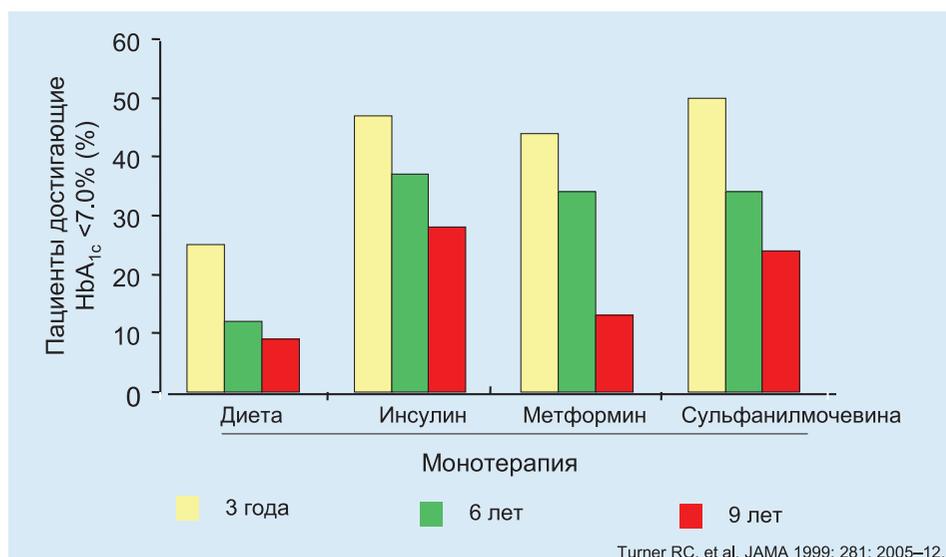
Метформин является препаратом, прием которого достоверно снижает общую частоту макро- и микрососудистых диабетических осложнений и отражается на продолжительности жизни больных СД 2 типа. Результаты проспективного исследования, проведенного в Великобритании (UKPDS), показали, что применение метформина (в исследовании применялся оригинальный метформин Глюкофаж) с момента установления диагноза снижает смертность – от причин, связанных с сахарным диабетом, на 42%, общую смертность на 36%, а частоту диабетических осложнений – на 32% (Stratton I.M., Adler A.L. et al., 2000).

Недавно на Российский фармацевтический рынок поступил хорошо известный в Европе и многих странах мира таблетированный препарат Глюкованс (производитель Мерк САНТЭ, Франция, представлено в России Никомед Австрия ГмбХ), эффективность и безопасность которого хорошо изучены в обширных, хорошо спланированных клинических исследованиях.

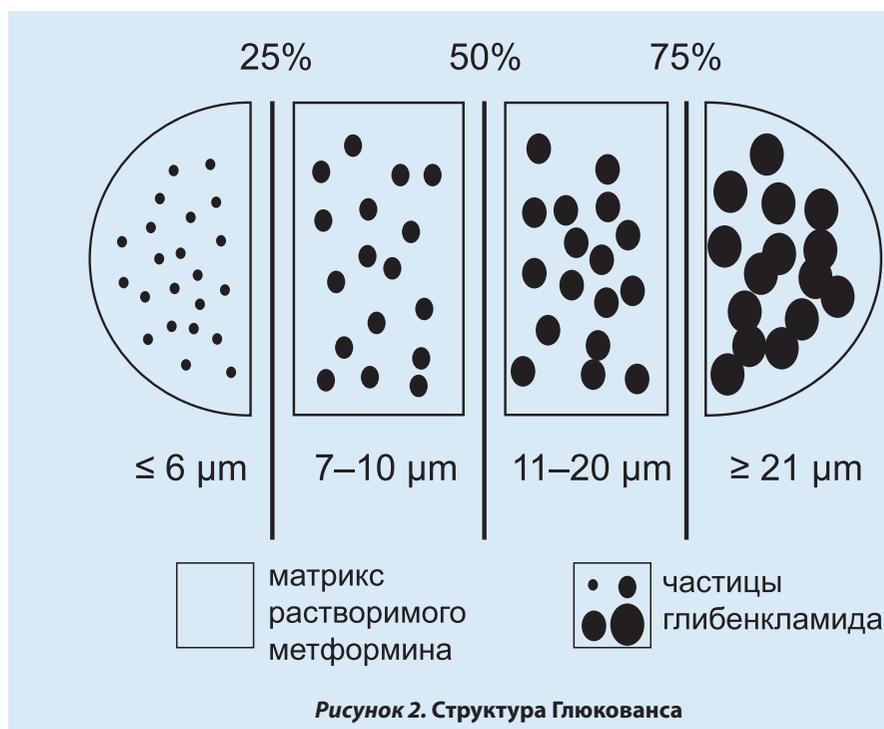
Глюкованс является комбинированным таблетированным препаратом, в состав которого входит метформин и глибенкламид в микронизированной форме. В настоящее время в России представлены две лекарственные формы препарата, содержащие в одной таблетке: метформина 500 мг и глибенкламида 5 мг и метформина 500 мг и глибенкламида 2,5 мг.

Технология производства Глюкованса уникальна (Donahue SR; Turner KC; Patel S., 2002): глибенкламид в виде частиц строго определенного размера равномерно распределен в матриксе растворимого метформина (рисунок 2). Такая структура определяет скорость выхода глибенкламида в кровоток. При приеме Глюкованса глибенкламид появляется в крови быстрее, чем при приеме глибенкламида в виде отдельной таблетки. Более раннее наступление пика концентрации глибенкламида в плазме при приеме Глюкованса позволяет добиться более эффективного контроля уровня глюкозы после еды по сравнению с монотерапией его компонентами (Donahue SR, et al.2002). Глюкованс значительно усиливает секрецию инсулина через 2 часа после еды, не влияя на уровень инсулина натощак. Таким образом, усиление секреции инсулина происходит в оптимальные сроки для снижения увеличения концентрации глюкозы после еды (рисунок 3).

Исследование эффективности Глюкованса проводилось в группах больных, у которых не было достигнуто адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии глибенкламидом и метформином (Marre M; Howlett H; Leher P; Allavoine T, 2002). Так, в двойном слепом многоцентровом исследовании 411 пациентов, имевших декомпенсацию углеводного обмена на фоне приема метформина, были рандомизированы и по-



**Рисунок 1. Зависимость между снижением эффективности монотерапии и длительностью течения заболевания**

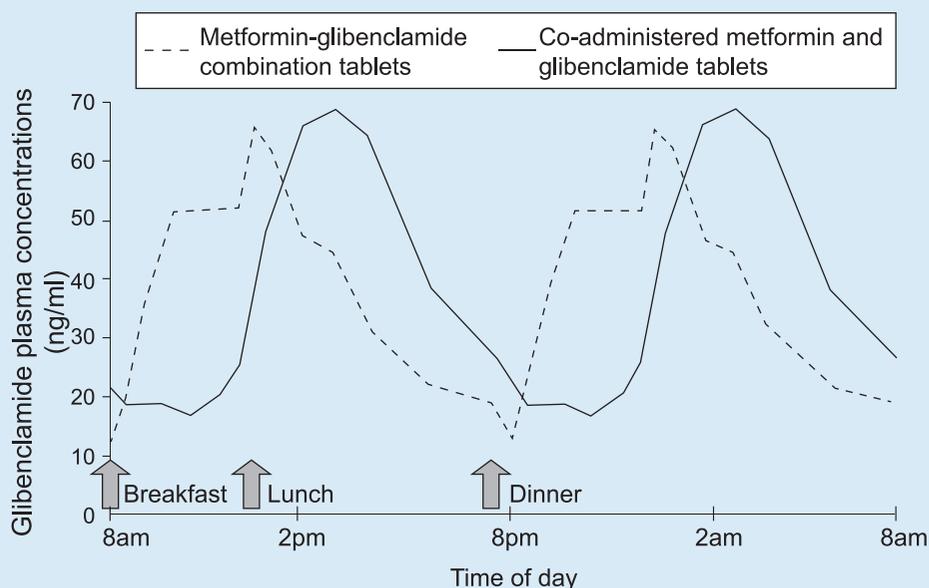


**Рисунок 2. Структура Глюкованса**

лучали в течение 16 недель терапию метформином, глибенкламидом (5 мг в таблетках) и Глюковансом в форме: метформин 500 мг/глибенкламид 2,5 мг и метформин 500 мг/глибенкламид 5 мг. Для достижения целевых значений гликемии (глюкоза плазмы натощак ≤7,0 ммоль/л) дозы препаратов постепенно увеличивались. Результаты исследования показыва-

ли, что наилучшие результаты были достигнуты в группах больных, принимавших Глюкованс. Через 16 недель лечения уровень HbA1c и глюкоза плазмы натощак в группе больных, принимавших Глюкованс с соотношением метформин-глибенкламид 500 мг/2,5мг снизился на 1,2% и 2,62 ммоль/л, при соотношении метформин-глибенкламид 500 мг/5





**Рисунок 3. Изменение концентрации глибенкламида в плазме в течение суток при приеме Глюкованса и комбинации метформина и глибенкламида**

мг на 0,91% и 2,43 ммоль/л, в то время как в группе больных, принимавших метформин, эти показатели снизились лишь на 0,19% и 0,57 ммоль/л, а в группе больных, принимавших глибенкламид на 0,33% и 0,73 ммоль/л соответственно. При этом более высокий эффект комбинированного препарата достигался при меньших конечных дозах метформина и глибенкламида по сравнению с дозами, применяемыми при монотерапии. Так, для комбинированного препарата максимальные дозы метформина и глибенкламида составили 1225 мг/6,1 мг и 1170 мг/11,7мг (в зависимости от лекарственной формы препарата), в то время, как при монотерапии максимальные дозы метформина и глибенкламида составили 1660 мг и 13,4 мг. Таким образом, несмотря на меньшую дозу антидиабетических препаратов, синергическое взаимодействие метформина и глибенкламида, применяемых в виде комбинированной таблетки, обеспечивает более сильное снижение уровня глюкозы в крови, чем монотерапия. Результаты многочисленных исследований также показали, что более высокий эффект комбинированного препарата достигался при меньших конечных дозах метформина и глибенкламида по сравнению с дозами,

применяемыми при монотерапии.

Ретроспективный анализ также показал, что Глюкованс более эффективно снижает уровень HbA1c, чем совместное применение глюкофажа и глибенкламида. Результаты проведенного исследования показали, что при переводе больных с совместного применения глюкофажа и глибенкламида на прием Глюкованса наблюдалось достоверное снижение уровня HbA1c (в среднем – 0,6%), причем эффект был наиболее выражен у больных, имевших исходный уровень HbA1c >8%. Также было показано, что Глюкованс более эффективно контролировал постпрандиальный уровень гликемии, чем совместный прием глибенкламида и метформина (Donahue SR, et al., 2003). Более сильное снижение уровня глюкозы и HbA1c при применении Глюкованса может быть обусловлено лучшим соблюдением больными назначенного лечения (лучший комплаенс). Кроме того, определенное значение может иметь уникальная структура Глюкованса, а именно то, что при приеме Глюкованса глибенкламид всасывается быстрее, чем после приема таблетки глибенкламида, хотя системная концентрация глибенкламида при этих двух способах его применения

почти одинакова. Поскольку Глюкованс принимают во время еды, это способствует достижению оптимальной эффективности препарата как против гипергликемии, связанной с приемом пищи, так и против гипергликемии натощак.

При терапии Глюковансом наблюдалось значительное и продолжительное снижение уровня HbA1c. Достигнутый на фоне терапии Глюковансом уровень HbA1c – 7% – сохранялся практически неизменным в течение последующих 52 недель наблюдений (Garber AJ, Bruce S, Fiedorek FT. Clin Ther, 2002).

Показанием для назначения Глюкованса является – сахарный диабет типа 2 у взрослых – при неэффективности предшествующей монотерапии метформин или глибенкламидом, а также для замещения предшествующей терапии двумя препаратами – метформин и глибенкламидом. Противопоказаниями к назначению метформина и глибенкламида являются также противопоказаниями для назначения Глюкованса.

Основными проблемами переносимости глюкованса как комбинированного препарата, содержащего глибенкламид и метформин, являются симптомы гипогликемии и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Снижение дозы антидиабетических препаратов, а также наличие микронизированной формы глибенкламида способствует уменьшению частоты побочных эффектов. Частота гипогликемий и диспептических расстройств у больных, не получавших ранее таблетированные сахароснижающие препараты, при приеме Глюкованса была значительно ниже, чем при монотерапии глибенкламидом и метформином. У больных, ранее получавших метформин или препараты сульфонилмочевины, частота этих побочных эффектов при приеме Глюкованса была в целом такой же, как при монотерапии его отдельными компонентами. Чаще симптомы гипогликемии при терапии глибенкламидом (как монопрепаратом, так и в комбинированной форме) наблюдались у больных с исходным уровнем HbA1c ниже 8 ммоль/л. Также было показано, что у пожилых людей не наблюдалось

# ГЛЮКОВАНС®

метформин – глибенкламид

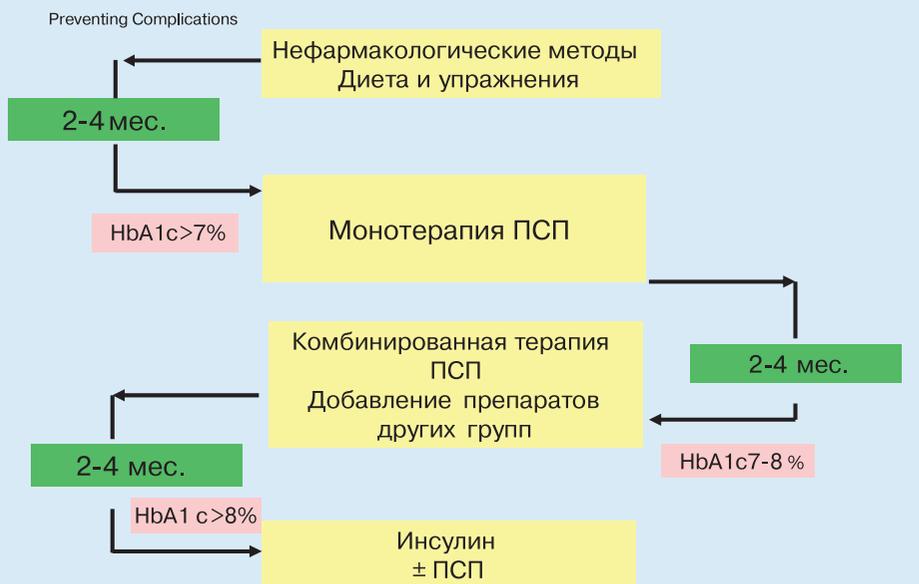
**Двойная комбинация –  
простой контроль!**

- Единственный комбинированный препарат с заявленной микронизированной формой глибенкламида, позволяющей минимизировать риск развития гипогликемии
- Обладает сбалансированной комбинацией метформина 500 мг и глибенкламида 2,5 и 5 мг в одной таблетке
- Выбор дозировок – возможность титрации доз
- Высокоэффективен в малых дозах, не ухудшает переносимость
- Уникальная доказательная база – свыше 200 публикаций по всему миру



**NYCOMED**

[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)



Adapted from Meltzer et al. CMAJ 1998;159(Suppl 8):S1-S29.

**Рисунок 4. Рекомендации по достижению контроля гликемии Канадской диабетической ассоциации, 1998 г. (ПСП – пероральные сахароснижающие препараты). С 2005 года действуют новые рекомендации EASD.**

увеличения частоты гипогликемий при лечении Глюковансом.

Плохое соблюдение рекомендаций врача является одним из основных препятствий для успешного лечения больных с различной патологией, в том числе и при СД 2 типа. Результаты многочисленных исследований показывают, что только треть больных СД 2 типа в достаточной степени соблюдают рекомендованную терапию. Необходимость приема нескольких лекарств одновременно значительно ухудшает выполнение больными всех рекомендаций врача и отражается на качестве лечения. Был проведен ретроспективный анализ данных о 1920 больных, переведенных с пероральной монотерапии метформином или глибенкламидом на одновременный прием этих препаратов и на прием комбинированного препарата метформин/глибенкламид. Результаты исследования показали, что среди больных, переведенных на комбинированный препарат, степень соблюдения лечения была значительно выше, чем среди больных, переведенных на одновременный прием метформина и глибенкламида (77% и 54% соответственно). При перево-

де же больных с монотерапии сразу на комбинированный препарат отмечалось улучшение степени соблюдения лечения (с 71% до 87%) (Х. Хоулетт, Ф. Порте и др. Current Med. Res. And Opinions, 2003).

Глюкованс принимают во время еды. Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии. Обычно начальная доза составляет 1 таб. Глюкованса 500/2,5 мг в день. При замещении предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом начальная доза составляет 1-2 таб. по 500/2,5 мг в зависимости от предыдущих доз монопрепаратов. Дозу препарата корректируют каждые 1-2 недели после начала лечения в зависимости от уровня глюкозы. Максимальная суточная доза составляет 4 таб. Глюкованса 500/2,5 мг или 2 таб. Глюкованса 500/5 мг.

**Предложен следующий алгоритм перевода на терапию Глюковансом:**

- при неэффективности монотерапии метформином необходимо сначала постепенно повысить дозу метформина до оптимальной (для большинства обычно 2000 мг/сут.);

- в том случае, когда монотерапия неэффективна, переводят на Глюкованс в дозе 1 таб./сут. (500/2,5), а затем дозу препарата повышают;
- в том случае, когда переводят с совместного применения метформина и глибенкламида на Глюкованс, начинают с дозы 1-2 таб./сут. (500/2,5).

\* При переходе с Глюкованса 500/2,5 мг на Глюкованс 500/5 мг, последний начинают применять с дозы, не превышающей ранее применявшиеся дозы.

Таким образом целью лечения СД 2 типа является достижение и поддержание эффективного контроля уровня глюкозы в крови, поскольку риск развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа и прогноз заболевания находятся в прямой зависимости от качества гликемического контроля и уровня HbA1c. Для достижения компенсации углеводного обмена может быть предложен следующий алгоритм лечения больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (рисунок 4). Комбинированная терапия является одним из основных этапов в лечении больных СД 2 типа и должна применяться на более ранних стадиях, чем ее обычно назначают, поскольку это позволяет достичь максимальной эффективности в контроле гликемии, а также эффективно воздействовать на метаболический синдром.

Таким образом, Глюкованс является:

1. Единственным комбинированным препаратом, имеющим в составе микронизированную форму глибенкламида, что позволяет снизить риск гипогликемии.
2. Обладает сбалансированной комбинацией метформина 500 мг и глибенкламида 2,5 и 5 мг в одной таблетке.
3. Предоставляет выбор дозировок – возможность титрации доз.
4. Высокоэффективен в малых дозах, что обеспечивает лучшую переносимость данного комбинированного препарата в сравнении с монотерапией каждого из составляющих.
5. Удобный прием препарата (хороший комплайнс).