

Е.В. ДОСКИНА,
к.м.н., доцент
РМАПО, Москва

Преимущества комбинированного лечения препаратом Глюкованс больных сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием, а эксперты ВОЗ рассматривают сложившуюся ситуацию как пандемию. Большую социальную значимость патологии придает не только высокая распространенность, но и неуклонный рост числа больных СД, который, по мнению специалистов (6), будет повышаться и дальше (таблица 1).

Сахарный диабет 2 типа – это нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без таковой (4).

Инсулинорезистентность (ИР) является своеобразным биологическим ответом периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. ИР может наблюдаться не только при патологических, но при некоторых физиологических состояниях, которые у относительно здоровых людей встречается в 25%, при нарушении толерантности к глюкозе – в 66%, при сахарном диабете 2 типа – в 84% (инсулинорезистентность

тканей появляется задолго до развития сахарного диабета и находится под влиянием ряда факторов как генетических, так и «внешних», к которым относятся образ жизни, характер питания и др.), при дислипидемии – в 53-88% (при гиперхолестеринемии – в 53,5% и гипертриглицеридемии – в 84,2%, повышенном уровне липопротеидов высокой плотности – в 88%), при артериальной гипертензии – в 58% и т.д. (5). В таблице 2 представлены состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью.

Авторы полагают, что инсулинорезистентность мышечной ткани является не только наиболее ранним, но и, возможно, генетически определенным дефектом, который значительно опережает клиническую манифестацию сахарного диабета 2 типа (3). В патогенезе СД 2 типа также определенную роль играют дефекты секреции инсулина, проявляющиеся в утрате или значительном снижении первой фазы глюкозоиндуцированной секреции инсулина, снижение или неадекватная стимуляция секреции инсулина, нарушение пульсаторной секреции инсулина, повышение секреции проинсулина, обратное уменьшение секреции инсулина вследствие глюкозо- и липотоксичности, а также, возможно, и другие факторы. Таким образом, точками приложения или аспектами влияния антидиабетических препаратов должны быть следующие:

- всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте;
- глюконеогенез в печени;

- внеклеточный пул глюкозы;
- секреция инсулина поджелудочной железой;
- уменьшение инсулинорезистентности;
- периферическая утилизация глюкозы и др.

Перечень современных сахароснижающих средств, обладающих теми или иными свойствами, представлен в таблице 3.

Согласно современной концепции терапии больных сахарным диабетом, тактика лечения должна основываться на следующих принципах:

- ранняя диагностика нарушений углеводного обмена (еще на стадии нарушения толерантности к глюкозе);
- сочетание нефармакологического (диетологические рекомендации, адекватная физическая активность и обучение) и фармакологического воздействия (при помощи пероральных сахароснижающих препаратов) на ранних стадиях, в том числе при нарушении толерантности к глюкозе и при метаболическом синдроме и ожирении;
- «агрессивная тактика», направленная на раннее достижение целевых значений гликемии;
- применение комбинированной терапии;
- активная и ранняя инсулинотерапия.

На основании вышеизложенного был разработан алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа (EASD-ADA, 2006) (рисунок 1). Некоторые изменения стратегии в лечении сахарного диабета 2 типа

Таблица 1. Эпидемиология сахарного диабета 2 типа

Количество больных сахарным диабетом	2000 год	2025 год
Общее количество в мире	175,4 млн	380 млн
Общее количество в России	2,07 млн	4,51 млн

обусловлены результатами многочисленных многоцентровых исследований, суммированных в таблице 4 (1, 2, 3).

Согласно результатам проспективных исследований DCCT (8) и UK-PDS (11) получены доказательства того, что в профилактике диабетических как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений важнейшее значение имеет жесткий контроль гликемии. Это еще раз доказывает необходимость более раннего и разумно агрессивного применения сахароснижающих препаратов. В связи с этим при невозможности достижения целевых значений гликемии монотерапией сахароснижающим препаратами, все чаще встает необходимость в комбинированной терапии. В настоящее время предлагаются традиционные, возможные комбинации сахароснижающих препаратов из следующих групп:

- метформин + производные сульфонилмочевины;
- метформин + тиазолидиндионы;
- производных сульфонилмочевины + тиазолидиндионы;
- производных сульфонилмочевины + акарбоза;
- инкретины – эксенатид + производные сульфонилмочевины;
- инкретины – эксенатид + метформин;
- инкретины – эксенатид + метформин + производные сульфонилмочевины;
- пероральные сахароснижающие препараты + инсулины.

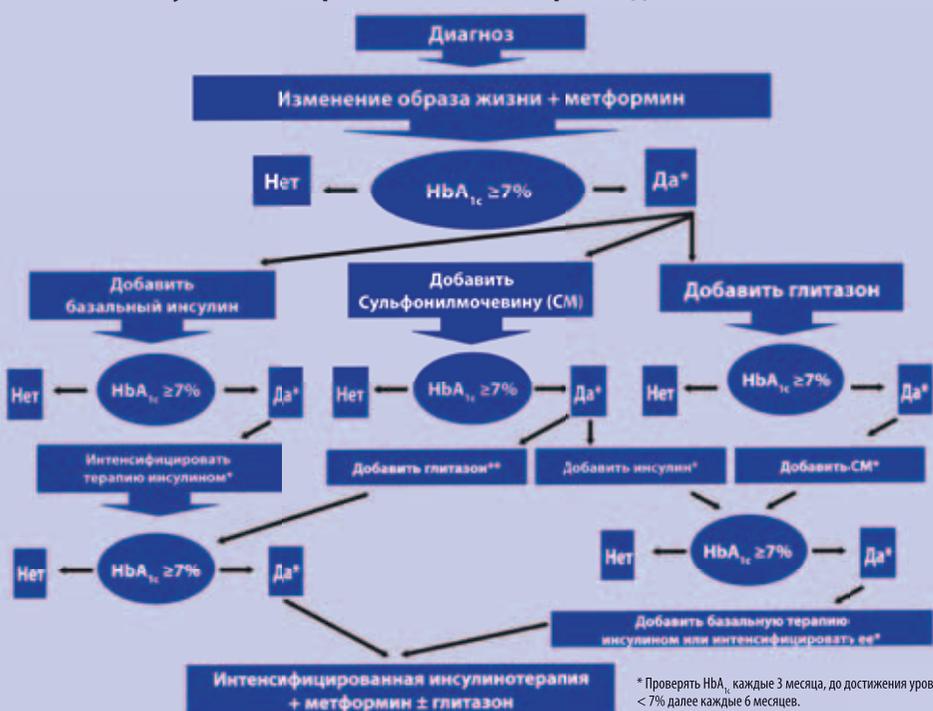
Нами было проведено анкетирование пациентов, больных сахарным диабетом 2 типа (34 человека) и врачей-эндокринологов (56 специалистов). Целью исследования было выявить отношение к различным видам лечения СД. В таблице 5 представлена характеристика обследуемых групп.

Так специалисты-эндокринологи отметили следующие потенциальные возможности комбинированных сахароснижающих препаратов:

- воздействие на несколько патогенетических звеньев;
- раннее достижение целевых значений гликемии;

Таблица 2. Состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью		
Вид инсулинорезистентности	Состояние	
Физиологическая	Пубертатный возраст	
	Беременность	
	Период ночного сна	
	Редуцированная диета, обогащенная жиросодержащими продуктами	
Метаболическая	Сахарный диабет 2 типа	
	Декомпенсированный сахарный диабет 1 типа	
	Диабетический кетоацидоз	
	Ожирение	
	Недостаточное питание (выраженное)	
	Гиперурикемия	
	Хронический алкоголизм	
Эндокринная	Тиреотоксикоз	
	Гипотиреоз	
	Синдром Кушинга	
	Акромегалия	
	Феохромоцитомы	
Общесоматическая, не эндокринная	Эссенциальная гипертензия	
	Хроническая почечная недостаточность	
	Цирроз печени	
	Ревматический артрит	
	Сердечная недостаточность	
	Acanthosis nigricans	
	Миома матки	
	Кахексия (в том числе и раковая)	
	Острые состояния (травмы, ожоги, сепсис, некоторые виды хирургических вмешательств и постоперационные состояния)	

Рисунок 1. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа



* Проверять HbA_{1c} каждые 3 месяца, до достижения уровня < 7% далее каждые 6 месяцев.

** Хотя возможна тройная пероральная терапия, интенсифицированная инсулинотерапия предпочтительнее

Таблица 3. Препараты, применяемые для лечения больных сахарным диабетом (1, 2, 4)

Группа препаратов	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты	Основной механизм и локализация действия
1	2	3	4	5
Производные сульфонилмочевины	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок.	Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая кома, кетоацидоз. Выраженные нарушения функций печени и/или почек. Порфирия. Беременность. Лактация и кормление грудью. Гиперчувствительность к производным сульфонилмочевины.	Гипогликемические реакции. Гиперчувствительность к алкоголю. Увеличение массы тела. Гипонатриемия. Диспепсические явления – тошнота, рвота. Аллергические реакции. Фотодерматоз. В ряде случаев возможно развитие нарушений функций почек и печени, холестатической желтухи, гепатита и печеночной недостаточности и др.	Стимуляция секреции β-клетками инсулина β-клетки (1 и/или 2 фаза секреции инсулина).
Глиниды	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок.	Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая кома, кетоацидоз. Гиперчувствительность. Выраженные нарушения функций печени и/или почек. Беременность. Лактация и кормление грудью. Препарат не рекомендуется к применению детям и подросткам моложе 18 лет. Возраст пациента старше 75 лет.	Гипогликемия. Диспепсические явления. Транзиторное повышение активности печеночных ферментов. Аллергические реакции. Артралгии. Синуситы. Повышение массы тела.	Стимуляция секреции β-клетками инсулина. Поджелудочная железа (1 фаза секреции инсулина).
Бигуаниды	Сахарный диабет 2 типа, особенно при сочетании с ожирением. Метаболический синдром.	Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая кома, кетоацидоз. Гиперчувствительность. Выраженные нарушения функций печени и/или почек. Возраст старше 80 лет. Состояния, сопровождающиеся гипоксией (острое нарушение мозгового кровоснабжения, инфаркт миокарда и др.). Лактат-ацидоз в анамнезе. Хронический алкоголизм. Оперативное вмешательство. Беременность. Лактация и кормление грудью.	Диспепсические явления. Анорексия. Возможно развитие мегалобластной анемии и лактат-ацидоза. Аллергические реакции.	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканью. Печень, мышцы, жировая ткань.
Тиазолидиндионы	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок.	Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая кома, кетоацидоз. Гиперчувствительность. Беременность. Лактация и кормление грудью. Выраженные нарушения функций печени и/или почек. Тяжелая сердечная недостаточность. Анемия.	Аллергические реакции. Задержка жидкости. Анемия. Увеличение массы тела. Повышение уровней печеночных ферментов.	Повышение чувствительности тканей-мишеней к инсулину. Снижение инсулинорезистентности. Печень, мышцы, жировая ткань.
Ингибиторы α-глюкозидазы	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. Недостаточная эффективность производных сульфонилмочевины. Сахарный диабет 1 типа в сочетании с основной инсулинотерапией.	Диабетическая кома, кетоацидоз. Цирроз печени. Острые и хронические воспалительные заболевания кишечника, особенно осложненные нарушениями процессов пищеварения и всасывания (например, синдром мальабсорбции). Патологии желудочно-кишечного тракта с повышенным газообразованием. Язвенный колит. Кишечная непроходимость. Синдром Ремгельда. Грыжи белой линии живота. Хроническая почечная недостаточность. Гиперчувствительность. Беременность. Лактация и кормление грудью.	Эпигастральная абдоминалгия. Диспепсические явления – метеоризм, тошнота, рвота, диарея. В редких случаях: повышение активности печеночных трансаминаз (желтуха, гепатит, кожные высыпания, гиперемия, экзантема, крапивница, отеки).	Снижение всасывания глюкозы в кишечнике. Желудочно-кишечный тракт.
Инкретиномиметики Эксенатид ситаглиптин	Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины или комбинациям. Глибенкламид + Метформин.	Гиперчувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, почечная недостаточность, тяжелые соматические патологии, заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождающиеся настропарезом, беременность, лактация, возраст менее 18 лет.	Диспепсические явления, гипогликемия, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гипергидроз, сонливость, аллергические реакции.	Является пептидом со структурой, сходной структуре человеческого глюкагоноподобного пептида 1, за счет активизации его рецепторов в β-клетках поджелудочной железы он усиливает глюкозозависимый синтез и секрецию инсулина.
	Сахарный диабет 2 типа	Гиперчувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, беременность, лактация, возраст младше 18 лет	Тошнота, диарея	Ингибирование дипептидазы 4, повышение С инкретины

1	2	3	4	5
Комбинированные препараты (Глибенкламид + Метформин)	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, особенно в сочетании с избыточной массой тела – ожирением. Недостаточная эффективность монотерапии от применения пероральных сахароснижающих препаратов.	Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая кома, кетоацидоз. Выраженные нарушения функций печени и/или почек. Порфирия. Беременность. Лактация и кормление грудью. Гиперчувствительность к производным сульфонилмочевины или метформину. Состояния, сопровождающиеся гипоксией (острое нарушение мозгового кровоснабжения, инфаркт миокарда и др.). Лактат-ацидоз в анамнезе. Хронический алкоголизм. Оперативное вмешательство.	Гипогликемические реакции. Гиперчувствительность к алкоголю. Увеличение массы тела. Гипонатриемия. Диспепсические явления – тошнота, рвота. Аллергические реакции. Фотодерматоз. В ряде случаев возможно развитие нарушений функций почек и печени, холестатической желтухи, гепатита и печеночной недостаточности и др. Анорексия. Возможно развитие мегалобластной анемии и лактат-ацидоза.	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканью. Стимуляция секреции β-клетками инсулина. Печень, мышцы, жировая ткань, поджелудочная железа (1 и/или 2 фаза секреции инсулина).
Инсулины	Сахарный диабет 2 типа, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, отсутствие эффекта от монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами или комбинированной терапией. Кетоацидоз. Тяжелые соматические состояния (например, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и др.). Оперативные вмешательства. Беременность.	Состояния, сопровождающиеся гипогликемическими состояниями.	Гипогликемия. Аллергические реакции. Липодистрофии. Инсулинорезистентность.	Снижение содержания глюкозы в крови, усиление ее усвоения тканями. Печень, мышцы, жировая ткань.

Таблица 4. Антидиабетическое воздействие.

Вид вмешательства	Ожидаемое снижение HbA1c (%)	Преимущества	Недостатки
Изменение образа жизни, направленное на снижение веса и увеличение физической нагрузки	1-2	Низкая стоимость. Положительные результаты.	Большинство пациентов прекращают соблюдение рекомендаций в течение первого года.
Медикаментозное воздействие, применение препаратов, следующих групп			
Метформин	1,5	Не оказывает влияния на массу тела. Доступная стоимость.	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. В редких случаях развивается лактацидоз.
Инсулин	1,5-2,5	Практически нет ограничений по редукции дозы. Улучшает липидный профиль и является профилактикой сосудистых катастроф.	Инъекционный вид введения, необходимость более частого мониторинга гипогликемии, возможна прибавка массы тела.
Производные сульфонилмочевины	1,5	Доступная стоимость.	Возможна прибавка массы тела и развитие гипогликемии.
Тиазолидинионы	0,5-1,4	Улучшение липидного профиля.	Задержка жидкости, прибавка массы тела. Высокая стоимость.
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,5-1,4	Не оказывают влияния на массу тела.	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимость 3-х разового ежедневного приема. Высокая стоимость.
Эксенатид	0,5-1,4	Снижение массы тела.	Инъекционный препарат, побочные со стороны желудочно-кишечного тракта небольшой опыт применения (менее 10 лет) и высокая стоимость.
Глиниды	1,0-1,5%	Короткая продолжительность действия.	3-4-х кратный ежедневный прием. Высокая стоимость.

- уменьшение необходимой дозы сахароснижающего препарата;
- низкий риск гипогликемического состояния;
- оптимальный контроль массы тела.

Пациенты, больные сахарным диабетом 2 типа, отметили следующее:

- достижение целевых значений

гликемии;

- небольшие дозы препаратов.
- Однако были выявлены и «сдерживающие факторы», суммированные в таблице 6.
- Основная часть врачей (75%) отметили высокую стоимость лечения, а также отсутствие собственного опыта в применении терапии.

Таким образом, объединив мнения участников исследования, можно сделать вывод, что разработка препаратов с фиксированной комбинацией является приоритетной как по мнению пациентов, так и врачей. Это повысит комплаентность пациентов, а также позволит шире использовать возможности



Таблица 5. Характеристика обследуемых

Параметр	Пациенты больные сахарным диабетом 2 типа	Врачи – эндокринологи
Количество	34	56
Соотношение мужчины : женщины	14:20	41:15
Возраст	От 45 до 78 лет	От 27 до 64 лет
Стаж диабета	От 0,5 до 15 лет	От 2 месяцев до 38 лет
Образование	Среднее – 64% Высшее – 36%	высшее

комбинированной терапии. Одним из препаратов с фиксированной комбинацией двух составляющих является препарат Глюкованс. Глюкованс представляет собой фиксированную, сбалансированную комбинацию двух разнонаправленных по действию составляющих –

глибенкламида (в двух дозировках 2,5 и 5 мг) и метформина (500 мг). Основными инновационными особенностями препарата являются:

- уникальность технологии производства препарата: так, метформин образует растворимый матрикс, в котором находятся гранулы гли-

бенкламида;

- в препарате применена уникальная система доставки частиц глибенкламида (они различного размера – микронизированная форма), что обеспечивает более быстрое поспрандиальное поступление глибенкламида (возможность приема препарата вместе с пищей); эта особенность препарата обеспечивает снижение риска развития гипогликемических состояний, также это обеспечено неизменной фармакокинетикой метформина;

- биодоступность препарата идентична свободной комбинации двух составляющих.

Показанием для назначения препа-



Рисунок 2. Алгоритм перевода на терапию препаратом Глюкованс

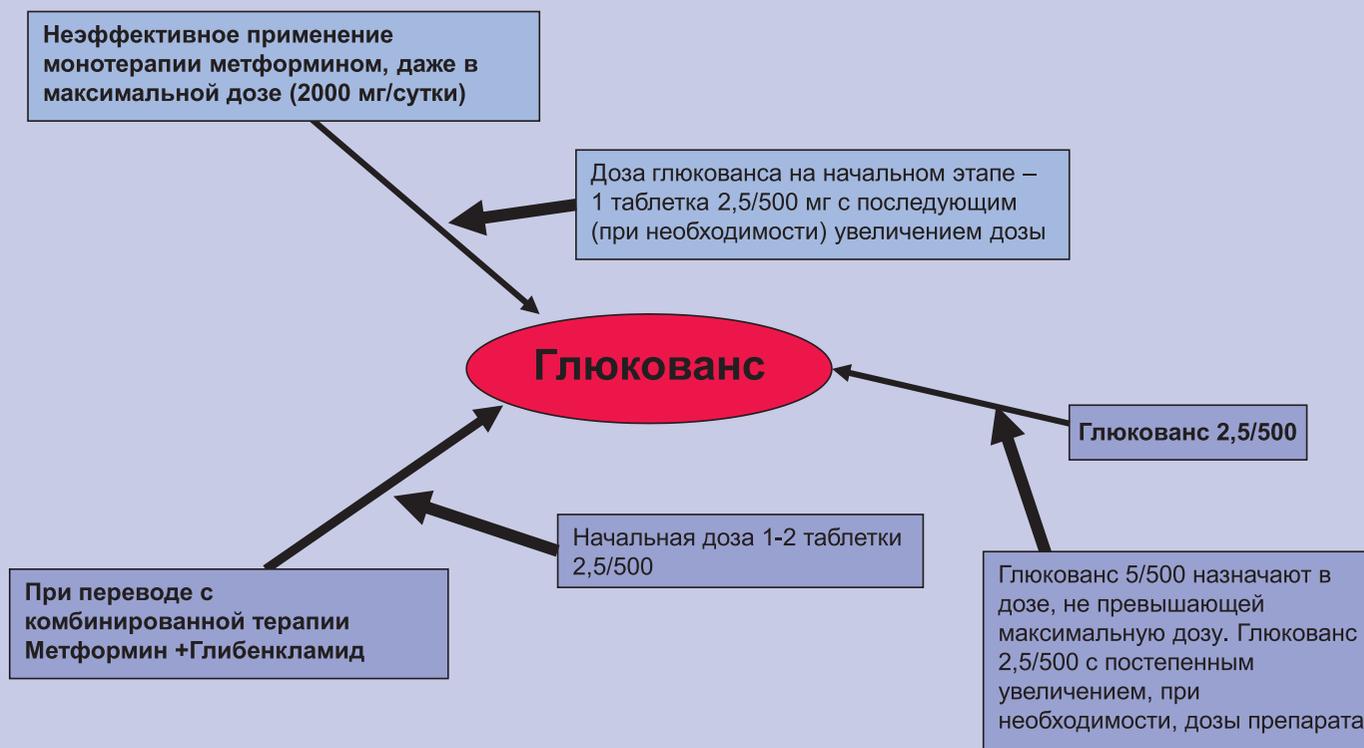


Таблица 6. Сдерживающие факторы для применения комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2 типа, мнение пациентов

Ответы	Количество пациентов (в %), положительно отметивших данное утверждение
Высокая стоимость данного метода лечения (необходимость покупки 2 препаратов)	87%
Необходимость приема нескольких таблеток	76%
Боязнь развития гипогликемии	32%
Незнание о существовании данного вида терапии	11%
Один шаг от инсулинотерапии	2%

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

Разработка препаратов с фиксированной комбинацией является приоритетным как по мнению пациентов, так и врачей. Это повысит комплаентность пациентов, а также позволит шире использовать возможности комбинированной терапии. Одним из препаратов с фиксированной комбинацией двух составляющих является препарат Глюкованс. Глюкованс представляет собой фиксированную, сбалансированную комбинацию двух разнонаправленных по действию составляющих – глибенкламида (в двух дозировках 2,5 и 5 мг) и метформина (500 мг).

рата Глюкованс является сахарный диабет у взрослых при отсутствии достижения терапевтических целей при монотерапии препаратами из группы метформина или глибенкламида, а также при комбинированном использовании метформина + глибенкламида.

Препарат не рекомендуется применять при:

- 1) гиперчувствительности к метформину и/или глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины;
- 2) сахарном диабете 1 типа;
- 3) диабетическом кетоацидозе, коматозных или прекоматозных состояниях;
- 4) почечной недостаточности или нарушениях функций почек (при уровне креатинина превышающем 135 ммоль/л у мужчин и 110 ммоль – у женщин);
- 5) любых острых или обострении хронических состояний или заболеваний (например, дегидратация, шок, инфаркт миокарда, тяжелый инфекционный процесс, сердечная или легочная недостаточность, ин-

фаркт миокарда в недавнем анамнезе и др.);

- 6) применении йодсодержащих контрастных веществ;
- 7) порфирии;
- 8) беременности и лактации;
- 9) приеме некоторых препаратов (например, миконазол);
- 10) молочного-кислом ацидозе, в том числе и в анамнезе;
- 11) необходимости соблюдения гипокалорийной диеты с суточным калоражем менее 1000 ккал/сутки и т.д.

Немаловажно, что препарат позволяет улучшить качество жизни пациента, посредством следующего:

- одновременное воздействие на несколько патогенетических аспектов, определяющих развитие сахарного диабета;
- высокая эффективность при использовании меньших доз;
- хорошая переносимость;
- низкий риск развития осложнений сахарного диабета;
- удобство в применении (одна таблетка, возможность приема во время еды и др.) и т.д.

Некоторые практические особенности и рекомендации при лечении или переводе пациентов на терапию препаратом Глюкованс:

- начальная доза составляет 1 таблетка Глюкованс (2,5/500);
- при переводе с предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом начальная доза может составить 1-2 таблетки (2,5/500) в зависимости от предшествующей дозы препаратов;
- коррекция дозы производится в среднем каждые 1-2 недели после начала терапии;
- максимальная доза не должна превышать 4 таблетки в дозе 2,5/500 или 2 таблетки 5/500;
- при плановом хирургическом вмешательстве препарат необходимо отменить за 48 часов;
- при необходимости рентгенологического исследования с применением рентгеноконтрастного йодсодержащего вещества необходимо отменить препарат за 48 часов от предполагаемого исследования, возобновление терапии возможно через 48 часов.

На рисунке 2 представлен алгоритм перевода на терапию препаратом Глюкованс.

Неоспоримые достоинства препарата Глюкованс – сбалансированная комбинация метформина и глибенкламида, возможности титрации дозы, высокая эффективность даже при применении малых доз, хорошая переносимость, были в той или иной степени доказаны в более 200 публикациях и клинических исследованиях (высокая степень доказательности) (7, 9, 10). 

Список литературы:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Москва, 2007.
2. IX Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Янецова В.В., Москва, 2008, с. 351-365.
3. Аметов А.С. Многофакторное управление сахарного диабета 2 типа. Материалы VI Московского городского съезда эндокринологов. 2008, стр. 21-24.
4. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Т.Ю. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Москва, 2007.
5. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами в лечении сахарного диабета 2 типа. «Лечащий врач», № 2, 2007.
6. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным, Москва, 2008.
7. Blonde L. et al. Glyburide/metformin product in safe and efficiency in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea. Diab. Ob. Metab. 2002, 4 p. 368-374.
8. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993, vol. 329, p. 977-986.
9. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann International Med. 1999, 131, p. 281-303.
10. Marry M. Et al. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. Diabet Med. 2002, 19 p. 673-680.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective diabetes study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patient with diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann. International Med. 1998, vol. 128, p. 165-175.