

ГЛЮКОВАНС: СТАРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В НОВОМ СВЕТЕ

Т.В. Мохорт
Белорусский государственный
медицинский университет

■ **За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития, принципов диагностики, профилактики и сахарного диабета 2 типа (СД 2) – одного из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Однако эти достижения не могут быть реализованы в полной мере в клинической практике, что не позволяет добиться желаемой эффективности лечения, основанного на знании патогенетических механизмов развития заболевания.**

По данным Национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за 2003-2004 годы свидетельствует о том, что 43% пациентов с СД, проживающих в США не достигают целевых значений компенсации и имеют уровень HbA_{1c} более 7%. По сравнению с представленными данными за 1999-2000 годы, последний результат демонстрирует положительную динамику и увеличение доли компенсированных пациентов с 37% до 67% [16].

По данным наблюдения Русаленко М.Г. в Республике Беларусь установлено достижение целевых уровней контроля СД 1 типа лишь у 18,2% взрослых пациентов. Факторами, определяющими декомпенсацию СД 1, являются неадекватный самоконтроль, отсутствие навыков в коррекции дозы инсулина и ранняя манифестация заболевания, т.е. погрешности в выполнении рекомендаций по лечению [2]. В другом исследовании

компенсации СД 1 типа была достигнута у 23% обследованных [1].

Одной из причин недостаточной эффективности лечения СД является невыполнение рекомендаций врача. Проблема выполнения, а вернее невыполнения врачебных рекомендаций по соблюдению режима питания и лечения остается в центре внимания врачей. Недостаточная приверженность пациентов к лечению особенно актуальна при хронических заболеваниях, в число которых входит СД 2. По данным Всемирной организации здравоохранения до 50% пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, включая СД 2, нарушают режим лечения и вовсе самостоятельно прерывают рекомендованное лечение [3]. Низкая приверженность к лечению является одной из основных причин снижения терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность недостижения целевых показателей компенсации и, соответственно, развития хронических инвалидизирующих осложнений, что ведет к снижению качества жизни и последующему увеличению затрат на лечение.

Как можно улучшить выполнение больными назначений? Можно ли повысить приверженность пациентов лечению так, чтобы существенно улучшились его конечные результаты?

Одним из путей решения является принципиальное изменение подхода пациента к лечению и более активное привлечение пациента к лечению, что позволит обеспечить достижение компенсации и в итоге, предупреждения развития и прогрессирования

хронических осложнений. Данная модель рекомендаций поведения привела к появлению в литературе вместо привычного термина «compliance» (англ. — подчинение, податливость) термина «concordance» (англ. — согласие), или «adherence» (англ. — соблюдение рекомендаций). Если модель отношения врача и пациента по типу «compliance» рассматривает пассивное подчинение врачу и простое выполнение пациентом врачебных инструкций, то модель «concordance» рассматривает процесс терапии как сотрудничество и партнерство врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс лечения [3]. Реализация сотрудничества врача и пациента может быть обеспечена только в условиях достаточной информированности пациента о влиянии заболевания на здоровье и его психологической адаптации. С целью повышения уровня знаний по проблеме диабета в Республике Беларусь успешно реализуется программа обучения пациентов в «школах диабета» с привлечением психотерапевта. К сожалению, понимание необходимости обучения не всегда присутствует у пациентов, а качество обучения в «школах диабета» нуждается в постоянном улучшении.

Второй путь, позволяющий оптимизировать достижение компенсации – оптимизация терапии с минимизацией количества приемов лекарственных препаратов. При СД 2 этот подход особо выгоден, так как пациент

получает рекомендации по использованию антигипергликемических, гипотензивных, гиполипидемических и других препаратов. В качестве альтернативы рекомендуется использование комбинированных препаратов, например, в качестве антигипергликемического лечения могут быть использованы комбинации:

- метформин + производные сульфонилмочевины;
- метформин + тиазолидиндионы;
- производных сульфонилмочевины + тиазолидиндионы;
- производных сульфонилмочевины + акарбоза;
- метформин + ингибитор дипептидилпептидазы 4.

Наиболее используемой до последних лет является двойная фиксированная комбинация метформина (500 мг) и производного сульфонилмочевины глибенкламида (2,5 или 5 мг) в препарате Глюкованс. Выбор составляющих комбинации обусловлен основными патогенетическими характеристиками развития СД 2: инсулинорезистентности и прогрессирующего снижения секреции инсулина. На рис. 1 представлены классические данные по эволюции ИР и динамике инсулиновой секреции при длительном течении СД 2, определяющие целесообразность двойной комбинации антигипергликемической терапии с воздействием на ИР (метформин) и снижение секреции инсулина (глибенкламид).

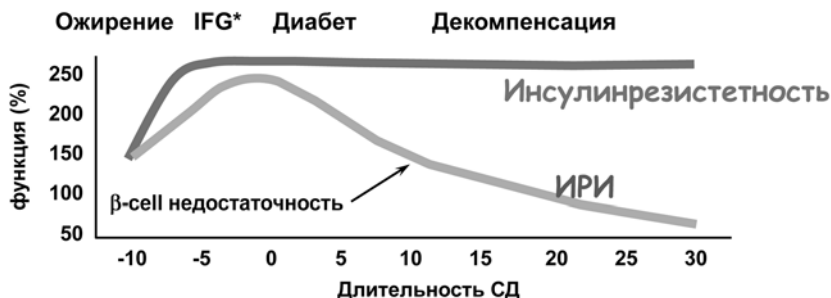


Рис. 1. Развитие СД 2: инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток

Adapted from International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.

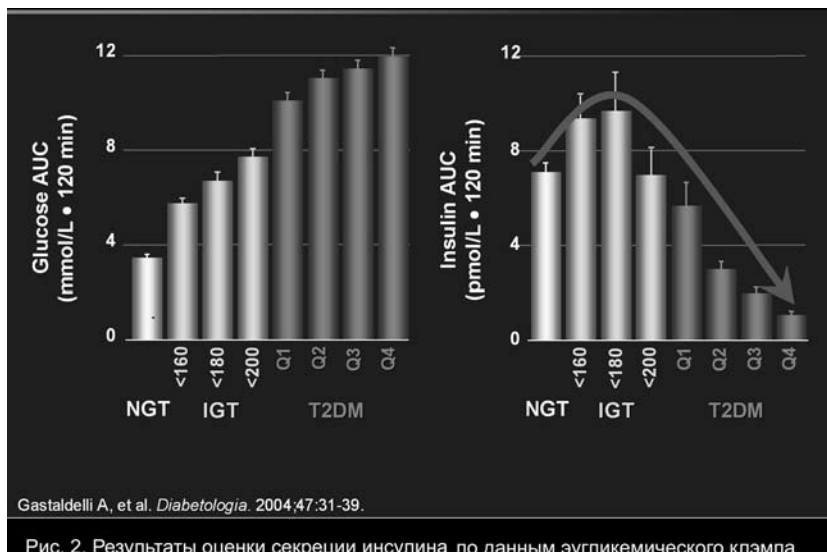


Рис. 2. Результаты оценки секреции инсулина по данным зугликемического клэмпя

Инсулинорезистентность (ИР) - биологический ответ периферических тканей организма на воздействие инсулина, при развитии СД 2 проявляется до манифестации заболевания и определяется влиянием ряда эндогенных, или генетических, и экзогенных факторов, приводящих к развитию ИР, включая нерациональное питание с развитием висцерального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена. Именно висцеральное ожирение, являющееся маркером ИР, определяет глобальный рост заболеваемости СД 2 и включение метформина, как препарата, воздействующего на ИР, в рекомендации по лечению СД 2 во всех известных рекомендациях.

Метформин повышает чувствительность гепатоцитов и, в меньшей степени, миоцитов и адипоцитов, к инсулину, оказывает позитивный эффект на липидный обмен посредством уменьшения концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов, замедляет всасывание углеводов из кишечника, что способствует уменьшению постпрандиальной гипергликемии, оказывает благоприятное влияние на систему гемостаза, реологические свойства крови. Важнейшей позитивной

характеристикой метформина является отсутствие прибавки массы и низкий риск гипогликемических эпизодов. Перечисленные эффекты метформина resultируются в доказанное снижение риска сердечно-сосудистой патологии и микрососудистых осложнений СД. В последние годы доказано, что метформин стимулирует L-клетки кишечника и продукцию глюкагон-подобного пептида-1 [9], уменьшает накопление триглицеридов в печени, что определяет доказательства эффективности в лечении неалкогольной жировой болезни печени [4], улучшает показатели эстроген-гестагенного статуса при синдроме поликистозных яичников [17, 22]. Вторым важнейшим фактором патогенеза СД 2 являются дефекты секреции инсулина, проявляющиеся в утрате или значительном снижении первой фазы глюкозоиндуцированной секреции инсулина, снижении или неадекватная стимуляция секреции инсулина, нарушении пульсаторной секреции инсулина, повышении секреции проинсулина, уменьшении секреции инсулина вследствие глюкозо- и липотоксичности. Так, в исследовании Сан-Антонио (The San Antonio metabolism study) и эпидемиологическом и генетическом исследовании (Veterans Administration Genetic

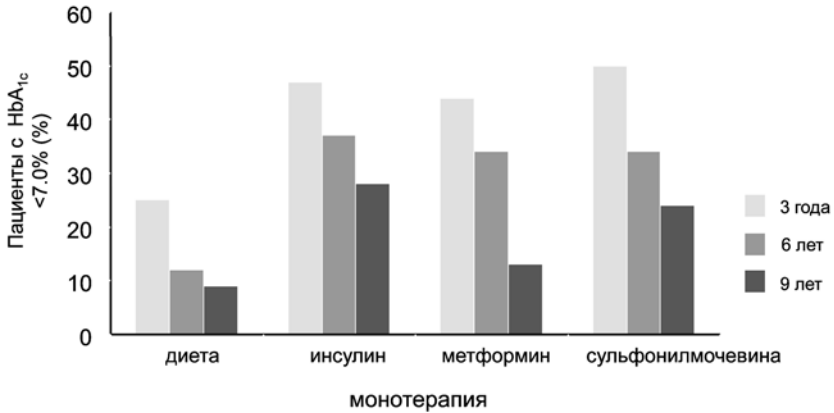


Рис.3. Монотерапия не обеспечивает долгосрочного контроля гликемии

Turner RC, et al. JAMA 1999; 281: 2005–12.

Epidemiology Study) при использовании эу-гликемического клэмпа подтверждены нарушения инсулиновой секреции, обосновывающие возможность использования инсулиновых секретогогов [рис.2].

Приведенные факты обосновывают целесообразность использования комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины Глюковансом. Дополнительным обоснованием являются факты, полученные, например, в Великобританском проспективном исследовании (рис. 3), свидетельствующие о том,

что монотерапия (диетотерапия, метформин или производные сульфонилмочевины) не обеспечивает долгосрочного контроля гликемии [21].

Какова же доказательная база эффективности использования фиксированной комбинации метформина и глибенкламида - Глюкованса?

Фармакокинетика метформина и глибенкламида позволяет принимать их одновременно 2 раза в сутки, хотя существуют определенные технические трудности для объединения этих препаратов в одной таблетке.

Быстрое достижение макс. концентрации в плазме глибенкламида в составе Глюкованса

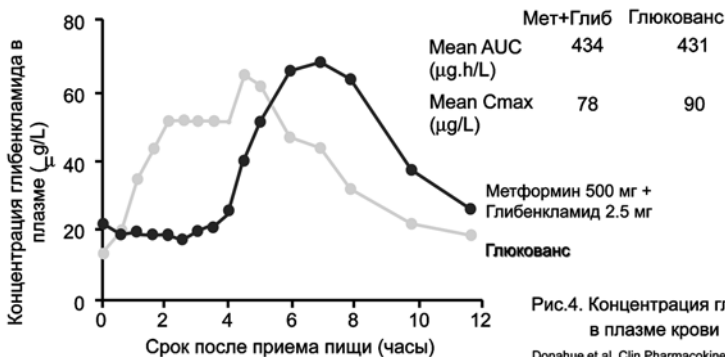


Рис.4. Концентрация глибенкламида в плазме крови

Donahue et al. Clin Pharmacokinet 2002;41:1301-9

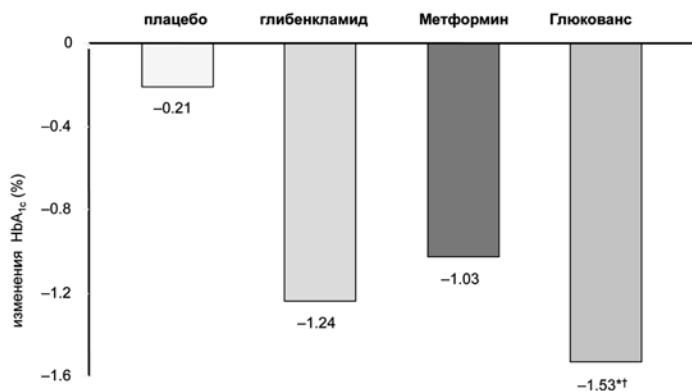


Рис.5. Глюкованс более значительно снижает HbA_{1c}, чем его компоненты в виде монотерапии

Garber AJ, et al. Diabetes Obes Metab 2002; 4: 201–8.
 *p<0.001 vs плацебо, метформин
 †p<0.004 vs глибенкламид

Глибенкламид плохо растворим, но хорошо всасывается из раствора в желудочно-кишечном тракте, поэтому его фармакокинетика определяется конкретной лекарственной формой. У больных, получавших микронизированную и обычную форму глибенкламида, отмечены существенные различия максимальной концентрации препарата в плазме крови.

Биодоступность препарата Глюкованс идентична свободной комбинации обоих компонентов, фармакокинетика метфор-

мина неизменна, однако пик концентрации глибенкламида, включенного в Глюкованс в уникальной системе доставки частиц глибенкламида разного размера (микронизированная форма), в плазме наступает раньше, что позволяет принимать препарат вместе с едой (рис.4) [14]. Глюкованс — это фиксированная комбинация метформина 500 мг и 2 различных дозировок глибенкламида 2,5 мг или 5 мг в одной таблетке. Глибенкламид в препарате Глюкованс представлен в виде микронизированной формы. Уникальная си-



Рис.6. Глюкованс и риск развития гипогликемии

Charpentier et al (2001); Moses et al (1999)

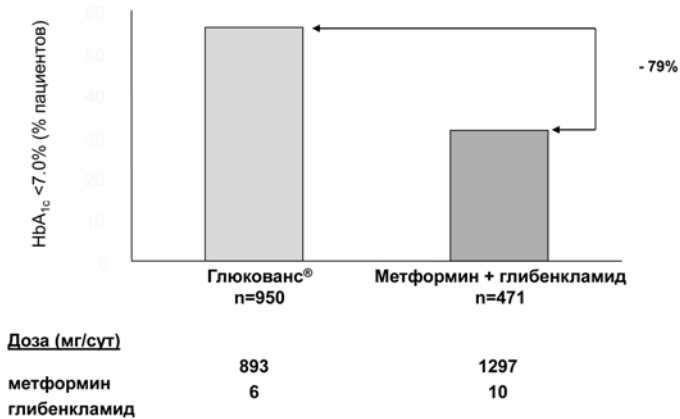


Рис.7. Достижение целевых показателей HbA1c при использовании Глюкованса и его отдельных компонентов

Blonde L, et al. Diabetes Obes Metab 2003; 5: 424–31.

стема доставки глибенкламида, который содержится в матрице растворимого метформина в виде части строго определенного размера, способствует более быстрому его поступлению в кровотоки после приема пищи, поэтому препарат можно принимать вместе с едой и обеспечивает меньший риск развития гипогликемии по сравнению с обычными препаратами глибенкламида и улучшенную переносимость. Доказано, что по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата, Глюкованс обеспечивает не только более значимое снижение уровня глюкозы крови, но и уровня HbA1c на -1,53% против -1,24% в группе глибенкламида и -1,03% в группе метформина (рис.5.) [15]. Отдельно следует отметить, что риск гипогликемических эпизодов при сравнении их частоты в случае использования Глюкованса, глимегирида и репаглинида была минимальной в группе Глюкованса и максимальной в группе репаглинида (рис. 6) [7, 19].

При проведении сравнительного анализа эффективности Глюкованса и приема комбинации 2 препаратов - метформина и глибенкламида были получены результаты, свидетельствующие о предпочтительности приема Глюкованса.

В результате доказано, что на 79% боль-

шее количество пациентов достигли уровня HbA1c <7.0% при использовании Глюкованса по сравнению с использованием отдельных компонентов препарата (рис.7) [6]. Важнейшей характеристикой Глюкованса являются снижение риска гипогликемий, лимитирующих использование секретогогов. Прием Глюкованса, обеспечивающий достижение целевых параметров компенсации ассоциирован со снижением частоты легких и выраженных гипогликемических эпизодов. Например, в 52-недельном исследовании Blonde и соавт. при наблюдении за 477 пациентами, не достигшими целевых показателей углеводного обмена при монотерапии глибенкламидом, отмечено снижение частоты гипогликемических эпизодов при снижении HbA1c на 1,7% [5, 6]. Garber и соавт. при оценке эффективности Глюкованса в когорте 828 пациентов при равноценном снижении уровня HbA1c частота гипогликемических эпизодов в целом была достаточно высокой -19,9%, но ни один из пациентов с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами не требовал медицинской помощи [15]. И, наконец, сравнительный анализ 2342 пациентов с СД 2, получавших лечение Глюковансом, проведенный Davidson и соавт. продемонстрировал различия в частоте гипо-

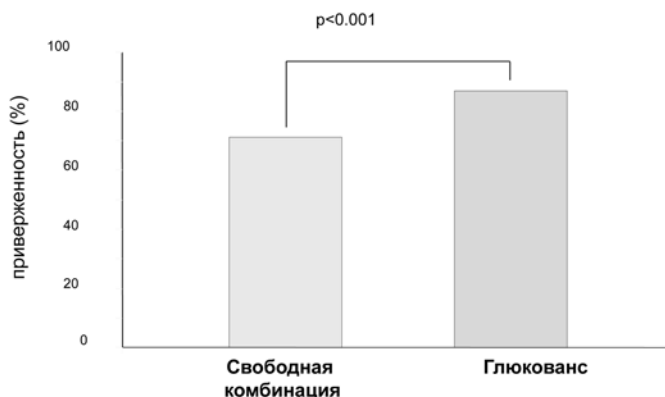


Рис.8. Глюкованс повышает приверженность к лечению

Melikian C, et al. Clin Ther 2002; 24: 460–7.

гликемических эпизодов в различных исследованиях, что было обусловлено различиями в дизайне исследований и качестве оценки гипогликемических эпизодов. В итоге авторы заключают о целесообразности использования Глюкованса, так как риск гипогликемических эпизодов при сравнении с уровнем снижения гликемии, допустим [13].

Ретроспективный анализ также показал, что Глюкованс более эффективно снижает уровень HbA1c, чем совместное применение метформина и глибенкламида. Результаты проведенного исследования показали, что при переводе больных с совместного применения метформина 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%. В этом исследовании также было продемонстрировано, что Глюкованс более эффективно контролировал постпрандиальный уровень гликемии, чем совместный прием глибенкламида и метформина [11, 12].

Комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины также эффективна, как комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины или монотерапия инсулином у пациентов

с плохим эффектом от предшествовавшей терапии. Это подтверждается результатами перекрестного исследования 50 больных СД 2 и вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины [20], которые были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы дополнительно получали метформин, а второй группы – инсулинотерапию инсулином НПХ на ночь. При проведении сравнительной оценки эффективности и переносимости терапии констатировано одинаковое улучшение показателей гликемии в группах сравнения, однако уровень холестерина сыворотки значительно снизился при приеме метформина ($p < 0,005$), но не на фоне инсулинотерапии. Было замечено, что все пациенты инсулинотерапии предпочитали дополнительное назначение метформина.

Возможность использования Глюкованса сопровождается не только оптимизацией метаболического контроля, но и значимым улучшением приверженности к лечению по сравнению с использованием свободной комбинации составляющих этого препарата (рис.8) [18].

И, наконец, важным аспектом для выбора лечения и приверженности к нему является стоимость препарата. С экономической точки зрения применение комбинированного пре-

парата Глюкованс по сравнению с совместным применением препаратов метформина и гликлазида является экономически выгодным вариантом лечения СД 2 типа.

В настоящее время доступны другие комбинированные антигипергликемические препараты. Комбинации с тиазолидиндионами не получили широкого использования, что связано с получением компрометирующих этот класс препаратов данных, свидетельствующих о повышении выраженности отеков, риска остеопороза, рака мочевого пузыря. Наиболее интересной является фиксированная комбинация метформина и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4, что является весьма перспективным направлением современной диабетологии. Преимуществами комбинированного использования метформина и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 являются воздействие на сравнительно новый фактор патогенеза СД 2 – дефект инкретиннов, эффективное снижение гликемии, крайне низкий риск гипогликемических эпизодов, отсутствие прибавки массы тела, цитопроективное действие на бета-клетки. К сожалению, фактором, существенно лимитирующим возможности использования этой комбинации является её стоимость, превышающая стоимость фиксированной комбинации метформина и гликлазида на 90% (по данным www.tabletka.by).

В заключение хотелось бы отметить, что комбинированные препараты, несомненно, имеют ряд преимуществ. За счет более низких терапевтических доз комбинируемых препаратов отмечается лучшая их переносимость, а также наблюдается меньшее количество побочных эффектов, чем при монотерапии или при раздельном назначении комбинируемых препаратов. При приеме комбинированных препаратов отмечается более высокая комплаентность, поскольку уменьшается количество и кратность приема таблетированных препаратов. Использование комбинированных препаратов дает возможность назначения трехкомпонентной терапии. Глюкованс обеспечивает возможность воздействия на два патогенетических дефекта одной таблеткой, препарат

хорошо переносится и сравнительно дешев, что позволяет оптимизировать «compliance» и «concordance» при длительном лечении и улучшить показатели долгосрочной компенсации СД 2. Однако строго фиксированная доза препаратов вызывает вместе с тем и ряд трудностей при необходимости изменения дозы только одного из составляющих. Наличие различных дозировок препаратов, входящих в состав комбинированного препарата (как для препарата Глюкованс) делает возможным более гибкий подбор именно оптимального, нужного соотношения комбинируемых препаратов. Таким образом, Глюкованс – единственный комбинированный препарат, имеющий в составе микронизированную форму глибенкламида, что позволяет снизить риск гипогликемии, составлен с учетом сбалансированной комбинации доз метформина 500 мг и глибенкламида 2,5 и 5 мг в одной таблетке, что – предоставляет возможность выбора дозировок и возможность титрации доз.

В настоящее время препарат имеет обширную доказательную базу – свыше 200 публикаций в различных странах мира, суммируя которые можно констатировать, что Глюкованс может быть препаратом первого выбора при поздней диагностике диабета. В качестве препарата второго выбора Глюкованс может быть использован при неэффективности максимальных доз препарата первого выбора, у пациентов с сохраненной секрецией инсулина при вторичной резистентности к препаратам сульфонилмочевины, при наличии противопоказаний к максимальным дозам метформина для проведения монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махлина Е.С., Мохорт Т.В. Индекс риска дисгликемии – предиктор декомпенсации сахарного диабета //Актуальные проблемы медицины: материалы Республиканской научно-практической конференции и 19 итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 23-24 февраля 2010 г. – Гомель, 2010. – С.118

2. Русаленко, М.Г. Адекватность достижения терапевтических целей гликемического контроля при сахарном диабете 1 типа / М.Г. Русаленко // Журн. Грод. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 4. – С. 60–62
3. Adherence to long-term therapy, evidence of action, 2003, www.who.int
4. Angelico F, Burattin M, Alessandri C et al // Cochrane Database Syst Rev. -2007; (1): CD005166.
5. Blonde L, Joyal S, Henry D, Howlett H Durable efficacy of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance) during 52 weeks of open-label treatment in type 2 diabetic patients with hyperglycaemia despite previous sulphonylurea monotherapy. //Int J Clin Pract. -2004; 58(9): 820-826.
6. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. // Diabetes Obes Metab. - 2003; 5(6): 424-431.
7. Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. // Diabet Med 2001; 16: 828-834.
8. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. // Arch Intern Med. - 2005 23; 165(10): 1147-1152.
9. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. // Diabetologia. - 2011; 54(2): 219-122.
10. Dailey GE. Glyburide/metformin tablets: a new therapeutic option for the management of Type 2 diabetes. //Expert Opin Pharmacother. - 2003; 4(8): 1417–30 (ISSN: 1465–6566).
11. Dailey G, Kim MS, Lian JF Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy: evaluation of a population of type 2 diabetic patients. // J Int Med Res.- 2002; 30(1): 71-79.
12. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus.// Clin Ther.- 2001; 23(8): 1311-1120.
13. Davidson JA, Scheen AJ, Howlett HCTolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. // Drug Saf. - 2004; 27(15): 1205-1216.
14. Donahue SR, Turner KC, Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance ®) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. //Clin Pharmacokin. - 2002; 41: 1301-1309.
15. Garber AJ, Bruce S, Fiedorek FT. Durability of efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label extension study. // Clin Ther. - 2002; 24: 1401-1413.
16. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glyceimic control improving in U.S. adults? //Diabetes Care. - 2008; 31(1): 81-86.
17. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. //Fertil Steril. - 2002; 77: 101-106.
18. Melikian C, White TJ, 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; 24(3): 460-467.
19. Moses R, Carter J, Slobodniuk R et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Care. - 1999; 22: 119-124.
20. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V. et al. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? // J Endocrinol Invest. - 1998, 21(11): 744–747.

21. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. //JAMA. - 1999; 281(21): 2005-2012.
22. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone.// Fertil Steril. - 2001; 75: 669-673.