

Эффективность и безопасность перевода больных сахарным диабетом 2 типа, неполностью контролируемых монотерапией метформином, на комбинированную терапию метформином и Диабетона МВ

А.С. Аметов, Л.Н. Богданова

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(руководитель – д.м.н., профессор, академик РАМН А.К. Мошетьова)

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинации Диабетона МВ и метформина у пациентов, не имевших оптимального гликемического контроля на монотерапии метформином, и доказать преимущество данной комбинации на примере ее сравнения с фиксированной низкодозовой комбинацией глибенкламида и метформина.

Материалы и методы: включено 464 пациента с сахарным диабетом 2 типа (СД2), не компенсированных на монотерапии метформином. К лечению добавляли Диабетон МВ. Эффективность и переносимость комбинации оценивали по динамике гликемии, частоте побочных эффектов. Сорок пациентов участвовали в детальной сравнительной оценке (лабораторной и инструментальной – CGMS) данной терапии с фиксированной низкодозовой комбинацией глибенкламида и метформина.

Результаты: комбинация Диабетона МВ с метформином обеспечивает наиболее оптимальный гликемический контроль с минимальным риском побочных эффектов, что доказано проводимым сравнением.

Заключение: комбинация Диабетона МВ и метформина удобна, эффективна и безопасна.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, Диабетон МВ, гликированный гемоглобин, непрерывное мониторирование гликемии

Efficiency and safety of transfer of type 2 diabetes patients inadequately controlled on metformin alone to combined therapy with metformin and diabeton MB

A.S. Ametov, L.N. Bogdanova

Russian Medical Academy of Advanced Studies, Moscow

Aim. To evaluate efficiency and tolerability of diabeton MB/metformin combination in patients failing to achieve optimal glycemic control when on metformin monotherapy and prove advantages of this combination over combined low-dose therapy with glibenclamide and metformin.

Materials and methods. The study included 464 patients with type 2 diabetes mellitus who poorly responded to metformin monotherapy. It was supplemented by diabeton MB. Efficiency and tolerability of combined treatment was evaluated from dynamics of glycemia and frequency of side-effects. 40 patients were included in detailed comparative assessment (laboratory and instrumental, CGMS) of this monotherapy and fixed low-dose combination of glibenclamide with metformin.

Results. Results of comparison show that diabeton MB/metformin combination ensured most optimal glycemic control with a minimal risk of side effects.

Conclusion. Diabeton MB/metformin combination is convenient, efficient and safe.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabeton MB, glycosylated hemoglobin, continuous glucose monitoring

Причиной развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) является хроническая гипергликемия, а основным методом их профилактики – достижение оптимального гликемического контроля [1]. Одним из основных показателей, отражающих качество гликемического контроля, является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), рекомендуемые целевые значения которого весьма неоднозначны. Уровень HbA_{1c} < 7% стал эталоном в оценке компенсации СД2 для эндокринологов большинства стран мира после анализа результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в котором интенсивная тактика контроля гликемии (снижение уровня HbA_{1c} с 7,9% до 7,0%) привела к снижению риска развития любого осложнения СД – на 12%; микроангиопатий – на 25%; инфаркта миокарда – на 16% [2, 3]. По рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF), целевым является уровень HbA_{1c} < 6,5%. У ряда пациентов рекомендовано стремиться к достижению его значений, максимально приближенных к норме (6,0%) [4]. В то время как всеобщее внимание было сосредоточено на определении цели терапии, результаты двух крупнейших исследований – ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) – показали, что немало-

важное значение имеют и средства, с помощью которых эта цель достигнута. В исследовании ACCORD, где производилась одновременная интенсивная коррекция гликемии, дислипидемии и АД, цели были максимально приближены к показателям здорового человека (уровень HbA_{1c} < 6% САД ≤ 120 мм рт.ст.), риск смертности в группе стандартного контроля (203 случая) оказался ниже, в сравнении с группой интенсивного контроля (257 случаев), в связи с чем в феврале 2008 года для последней исследование было приостановлено [5]. Столь неожиданный исход породил множество версий о его возможных причинах, из которых, помимо слишком «жестких целей терапии», была названа и чрезмерная ее «агрессивность» и стремительность. Результаты исследования ADVANCE, напротив, доказали безопасность достижения близких к норме показателей гликемического контроля (HbA_{1c} ≤ 6,5%) на рациональной сахароснижающей терапии. Интенсивное лечение пациентов в данном исследовании, основанное на применении Диабетона МВ, привело к достоверному снижению риска тяжелых осложнений СД на 10%, в том числе развития и прогрессирования нефропатии на 21%, риска альбуминурии – на 21%. В ходе исследования отмечена также положительная, хотя и статистически недостоверная, тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смерти в группе

интенсивного контроля гликемии [6]. Благодаря особым свойствам Диабетона МВ, снижение HbA_{1c} в исследовании ADVANCE происходило более «плавно», нежели в исследовании ACCORD, что могло стать одной из причин различных их исходов. К таким свойствам следует отнести восстановление физиологического профиля секреции инсулина, высокую аффинность, обратимость связи с рецепторами, отсутствие активных метаболитов, что определяет хорошую эффективность, переносимость и минимальный риск развития побочных эффектов, в частности гипогликемий. [7]. Поэтому частота гипогликемий в исследовании ADVANCE была в четыре раза ниже, чем в исследовании UKPDS, несмотря на более низкий целевой уровень HbA_{1c} [6]. Диабетон МВ выгодно отличается от других производных сульфонилмочевины возможностью его применения у пациентов с кардиальной патологией и нарушенной функцией почек, а также нейтральностью в отношении массы тела, что особенно важно для лечения пациентов с СД2, страдающих ожирением. По существующим стандартам, препаратом выбора в терапии таких пациентов является метформин. Но в основе патогенеза СД2, помимо инсулинорезистентности и гиперпродукции глюкозы печенью, лежит также секреторная дисфункция β -клеток, которая требует коррекции [8]. В связи с этим использование комбинированной терапии кажется более логичным, так как она позволяет одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза СД, повышая вероятность достижения лучшей его компенсации. Ввиду множества положительных свойств Диабетона МВ, его добавление к метформину, на наш взгляд, поможет обеспечить оптимальный гликемический контроль у широкой группы пациентов при минимальном риске побочных эффектов. Поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности и переносимости комбинации Диабетона МВ и метформина у пациентов, не достигших хорошего гликемического контроля на монотерапии метформином. Кроме того, для подтверждения преимуществ интенсивной сахароснижающей терапии с использованием Диабетона МВ производили сравнение качества гликемического контроля и многофакторности действия данной комбинации с фиксированной низкодозовой комбинацией глибенкламида и метформина.

Объект и методы исследования

Исследование состояло из двух частей. В первой его части оценивалась эффективность и переносимость комбинированной терапии Диабетона МВ и метформином у пациентов, не имевших компенсации СД на монотерапии метформином. Во второй части исследования производилась сравнительная оценка качества гликемического контроля и многофакторного действия данной комбинации с фиксированной низкодозовой комбинацией глибенкламида и метформина.

Таблица 1

Клиническая характеристика группы	
Показатель	$M \pm \delta$
Возраст, лет	58,2±8,7
Возраст постановки диагноза, лет	54,1±8,8
Возраст начала сахароснижающей терапии, лет	55,8±8,8
Гликемия натощак, ммоль/л	9,2±1,3
Гликемия через два часа после еды, ммоль/л	10,9±1,8
HbA_{1c} %*	8,6±1,3
ИМТ, кг/м ²	32,8±5,1
САД, мм рт.ст.	144±16,5
ДАД, мм рт.ст.	87,1±8,8
ЧСС, уд. в мин.	76,6 ±7,5

* – определялся только у 160 пациентов (39,87%)

В первую часть исследования были включены 464 пациента (125 мужчин и 339 женщин) с различной длительностью СД2, не менее трех месяцев получавшие монотерапию метформином в различной дозировке и имевшие уровень глюкозы натощак в капиллярной крови свыше 8 ммоль/л (табл. 1).

Основная масса больных имела избыточный вес (26,51%) или ожирение (30,17%), и только малая часть (3,66%) – нормальный вес. Большинство пациентов (81,25%) страдали артериальной гипертензией (АГ), у 28,45% была ишемическая болезнь сердца (ИБС), 1,94% перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 1,93% перенесли инсульт. У 21,98% была диабетическая ретинопатия, у 3,66% – диабетическая нефропатия, у 54,31% – диабетическая нейропатия. Всем пациентам, включенным в исследование, к получаемой терапии метформином был добавлен Диабетон МВ в стартовой дозе 30 мг в сутки с последующим титрованием дозы до 120 мг (четырёх таблеток) в зависимости от достижения цели: гликемия натощак в капиллярной крови менее 7 ммоль/л для пациентов моложе 65 лет и менее 7,8 ммоль/л – для пациентов старше 65 лет. Период наблюдения после титрования дозы составил 12 недель. Эффективность терапии оценивалась по уровню гликемии целевой капиллярной крови натощак и через два часа после еды, уровню гликированного гемоглобина (у 160 пациентов), проценту пациентов, которым удалось подобрать эффективную суточную дозу препарата, оценке эффективности терапии врачами и пациентами. Переносимость терапии оценивалась по количеству нежелательных явлений на фоне приема препаратов и по оценке переносимости терапии врачами и пациентами.

Во вторую часть исследования было включено сорок пациентов (12 мужчин и 28 женщин) с СД2 (средняя длительность заболевания 4,08±1,85 лет), которые на монотерапии метформином в дозе 2000 мг/сут имели уровень HbA_{1c} >6,5%. Все пациенты имели избыточный вес или ожирение (ИМТ 31,79±5,09 кг/м²). Средний возраст обследуемых составил 66,3±8,66 лет. Обследуемые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (n=20) к получаемой терапии был добавлен Диабетон МВ в стартовой дозе 30 мг в сутки. Пациентам второй группы (n=20) была назначена фиксированная низкодозовая комбинация глибенкламида (глибомет) и метформина в стартовой дозе две таблетки в сутки. Доза препаратов титровалась в зависимости от уровня гликемии натощак и HbA_{1c} . Для пациентов второго этапа ставились более жесткие цели терапии: гликемия натощак <6,1 ммоль/л и HbA_{1c} ≤6,5%. На фоне получаемой терапии изучалась динамика показателей: гликемии натощак в плазме венозной крови, HbA_{1c} , ИРИ, С-пептида, индекса инсулинорезистентности НОМА-R, показателей липидного спектра (Хс, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), маркеров неспецифического воспаления (фибриноген, С-реактивный белок). Пациентам, достигшим уровня гликированного гемоглобина менее 6,5%, для оценки качества гликемического контроля амбулаторно в условиях привычного образа жизни в течение трех суток проводился мониторинг гликемии с помощью системы непрерывного мониторинга гликемии (CGMS). Сенсор, устанавливаемый подкожно, фиксировал колебания глюкозы в интерстициальной жидкости и передавал данные на монитор, регистрировавший среднее значение за пять минут. Система проводила 288 измерений в сутки. По результатам мониторинга оценивался процент пациентов, имеющих идеальный гликемический контроль, то есть колебания глюкозы крови в рамках диапазона нормогликемии (3,3–7,8 ммоль/л), и процент пациентов, имеющих колебания гликемии вне заданного диапазона. Калибровка системы производилась на основании данных глюкометра, ориентированного на капиллярную кровь.

Таблица 2

Динамика изучаемых показателей на фоне комбинации метформина с Диабетоном МВ и Глибомета

Группа	1		2		P
	Исходно	В конце исследования	Исходно	В конце исследования	
ИМТ, кг/м ²	32,26±5,9	31,79±6,60	31,33±4,22	32,31±4,1	>0,05
ОТ/ОБ	0,93±0,06	0,93±0,05	0,94±0,07	0,94±0,06	>0,05
HbA _{1c} , %	7,06±0,52	6,46±0,54	7,66±0,76	6,61±0,64	<0,001
Глюкоза в плазме венозной крови натощак, ммоль/л	7,74±1,28	6,47±0,93	8,84±1,00	7,05±1,09	<0,05
ИРИ, Ед/л	6,86±4,81	9,07±3,56	10,21±3,38	13,38±5,27	>0,05
С-пептид, кг/мл	0,85±0,85	1,25±1,12	0,55±0,17	1,01±0,28	>0,05
НОМА-R	2,31±2,07	2,54±1,08	4,65±1,49	4,92±2,00	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,01±0,97	5,83±1,00	6,05±0,98	5,78±0,62	>0,05
Триацилглицериды, ммоль/л	1,56±0,69	1,48±0,64	2,17±1,08	2,49±1,47	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,53±0,35	1,34±0,39	1,39±0,38	1,4±0,31	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,06	3,83±0,98	3,6±1,02	3,5±0,69	>0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,76±0,33	0,76±0,29	0,95±0,38	0,94±0,45	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	3,37±3,75	3,0±2,7	3,83±6,81	2,23±1,94	>0,05
Фибриноген, г/л	4,23±0,5	4,28±0,38	4,13±0,70	4,00±0,59	>0,05

Результаты и обсуждение

В первой части исследования установлено, что при недостаточной эффективности монотерапии метформином его комбинация с Диабетоном МВ привела к достоверному улучшению гликемического контроля: гликемия натощак снизилась до $6,0 \pm 0,8$ ммоль/л, через два часа – до $7,4 \pm 0,8$ ммоль/л, а уровень HbA_{1c} – до $6,6 \pm 0,7\%$. Часть пациентов достигла наиболее жестких целей терапии: 43,24% пациентов имели гликемию натощак менее 6 ммоль/л, 55,12% – гликемию через два часа после еды менее 7,5 ммоль/л, и 38,13% – HbA_{1c} < 6,5%. На фоне лечения ИМТ пациентов достоверно снизился до $87,4 \pm 13,8$ кг/м², что подтверждает выводы исследования ADVANCE об отсутствии отрицательного влияния терапии Диабетоном МВ на массу тела. В исследовании отмечено также достоверное снижение САД и ДАД до $133,0 \pm 11,9$ и $81,6 \pm 7,4$ мм рт.ст. соответственно, и ЧСС – до $73,7 \pm 5,2$ ударов в минуту. Но, так как в ходе исследования не была учтена возможная коррекция гипотензивной терапии, данные результаты требуют дальнейшего подтверждения. Эффективная суточная доза Диабетона МВ была подобрана у 457 пациентов (98,49%), в 70% случаев она не превышала 60 мг/сут. Хорошая эффективность и переносимость терапии подтверждена мнением 95% врачей и пациентов. Из нежелательных явлений, которые были только у восьми пациентов, отмечены гипогликемии, тошнота, тяжесть в правом подреберье, изжога, горечь во рту, зуд кожи.

После завершения второго этапа исследования установлено, что, несмотря на достоверное улучшение показателей гликемии

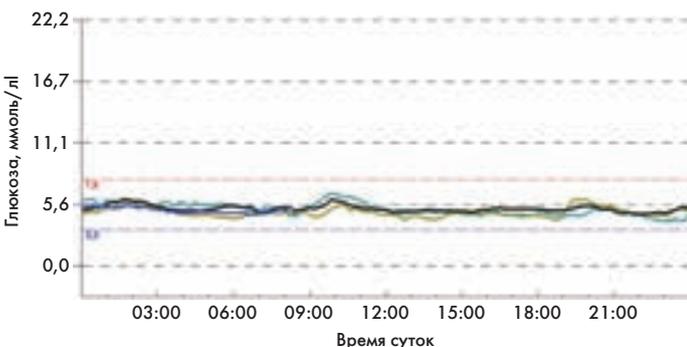


Рис. 1. График мониторинга пациентки С., получавшей метформин и Диабетон МВ, HbA_{1c} 6,2%

на двух вариантах терапии (табл. 2), лучшего гликемического контроля достигли пациенты, получавшие комбинацию метформина и Диабетона МВ, что подтвердили результаты непрерывного мониторинга глюкозы.

Так, в состоянии нормо-, гипо- и гипергликемии они находились 88,9±10,4%, 1,17±2,46% и 9,88±9,33% времени соответственно, в то время как пациенты, получавшие фиксированную низкодозовую комбинацию глибенкламида и метформина – 72,4±15,74%, 2,8±1,19% и 24,8±14,87% времени соответственно. Кроме того, 16% пациентов первой группы имели идеальный гликемический профиль, то есть находились в состоянии нормогликемии на протяжении всего периода мониторинга. Во второй группе таких пациентов было всего 8%.

Целевого уровня HbA_{1c} ≤ 6,5% в первой группе достигло больше пациентов (95%), нежели во второй группе (60%), причиной чему стал не только его более высокий изначальный уровень, но и более жесткое сахароснижающее действие фиксированной комбинации. У четырех пациентов во второй группе титрация дозы была прекращена до достижения цели вследствие повторяющихся эпизодов гипогликемии. Несмотря на то, что ИМТ за время исследования в двух группах достоверно не изменился, в первой группе он имел тенденцию к снижению, а во второй – к повышению.

Достоверных данных за изменение показателей липидного спектра, факторов сосудистого воспаления, инсулинорезистентности, ИРИ и С-пептида не получено, их динамика в двух группах была сходной. Отмечена тенденция к снижению атерогенных фракций липидов, С-реактивного белка и к повышению

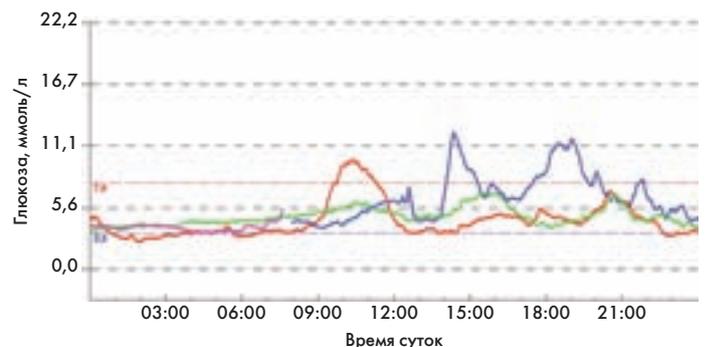


Рис. 1. График мониторинга пациентки Т., получавшей Глибомет, HbA_{1c} 6,2%

ИРИ, С-пептида и индекса инсулинорезистентности НОМА-R. Недостоверность полученных данных, возможно, объясняется малой выборкой пациентов и требует дальнейшего изучения на большем количестве случаев.

Таким образом, в ходе исследования доказано, что у пациентов, не достигших компенсации СД на монотерапии метформин, его комбинация с Диабетоном МВ позволяет значительно улучшить гликемический контроль, а в ряде случаев добиться идеальных результатов при низком риске гипогликемий, хорошей переносимости терапии и без отрицательного влияния на массу тела. Данные результаты обусловлены не только физиологичным механизмом действия препаратов, но и возможностью детальной коррекции их дозы, наряду с удобством и малой кратностью приема, чего нельзя сказать о фиксированной низкодозовой комбинации глибенкламида и метформина, в которой малая кратность приема сопряжена с ограничением гибкости титрации дозы каждой составляющей в отдельности. Поэтому даже незначительное изменение дозы препарата может привести к существенным ко-

лебаниям гликемии и увеличению риска гипогликемий, особенно когда цели терапии максимально близки к нормальным значениям, что подтвердили результаты мониторинга. Вариабельность гликемии на различных вариантах терапии при одинаковых значениях HbA_{1c} различна (рис. 1, 2), что, вероятно, может влиять и на исходы лечения, и на возможные риски.

Учитывая тот факт, что достижение цели не всегда является показателем идеального гликемического контроля, следует отдавать предпочтение препаратам, которые могут такой контроль обеспечить.

Проведенное исследование позволяет сделать следующее заключение: комбинация Диабетона МВ с метформин у пациентов, не достигших компенсации СД на монотерапии метформин, позволяет существенно улучшить гликемический контроль, а в ряде случаев — добиться его идеального состояния при минимальном риске побочных эффектов, что характеризует данный вид терапии как эффективный, безопасный и приоритетный.

Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. — М.: Берг. — 1998. — 200 с.
2. UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformine, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPD 49) // JAMA. — 1999. — 281. — P. 2005–2012.
3. Анциферов М.Б. Результаты UKPDS и их значение в совершенствовании специализированной помощи больным диабетом // Сахарный диабет. — 1999. — № 4. — С. 23–27.
4. Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Клебанова Е.М., Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 27. — С. 2072–2077.
6. The ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — 358 — P. 2560–2572.
7. Смирнова О.М. Преимущества комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2 типа // Фарматека. — 2008. — № 3. — С. 48–51.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
E-mail: lmed@pochta.ru

Богданова Людмила Николаевна