

Ранняя пероральная сахароснижающая терапия при сахарном диабете типа 2

Л.В. Недосугова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(ректор — акад. РАН и РАМН М.А. Пальцев)

Комбинация пероральных сахароснижающих препаратов группы сульфонилмочевины (ПСМ) и бигуанидов используется при лечении больных сахарным диабетом (СД) типа 2 с 60-х годов, после того как она была впервые рекомендована W. Greutzielt с соавт. [11]. Однако в клинической практике комбинация двух групп сахароснижающих препаратов рассматривается лишь как дополнительный способ поддержания удовлетворительного метаболического контроля только в случаях, когда одного средства оказывается недостаточно [13]. Комбинация пероральных сахароснижающих препаратов используется чаще всего при неэффективности монотерапии ПСМ на поздней стадии заболевания, когда поддерживать удовлетворительную компенсацию углеводного обмена не удастся в связи с развитием вторичной резистентности к препаратам сульфонилмочевины на фоне глюкозотоксичности. Эта практика сформировала взгляд на комбинированную терапию как на « бесплодную и даже вредную тактику» ведения больных без ожирения с высоким уровнем гликемии на максимальных дозах ПСМ, которым действительно показан перевод на инсулинотерапию [4]. Но если добавление метформина к высоким дозам ПСМ применяется достаточно часто с целью отсрочить перевод на инсулинотерапию (получить некоторый положительный эффект), то добавление ПСМ к начальной терапии метформином при неэффективности последнего используется значительно реже. Казуистикой кажутся случаи изначального назначения комбинированной сахароснижающей терапии.

В рамках настоящей статьи мы рассматриваем различные аспекты целесообразности комбинации препаратов сульфонилмочевины и бигуанидов в целях достижения наилучшей компенсации углеводного обмена при СД типа 2.

Теоретические аспекты

Патогенетический подход к терапии СД типа 2 предполагает эффективное воздействие на основные звенья заболевания: инсулинорезистентность периферических тканей и неспособность инсулярного аппарата к адекватной секреции инсулина для преодоления этой инсулинорезистентности [8]. С этой точки зрения комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины представляется обоснованной и целесообразной. Теоретическое обоснование комбинированной терапии основывается на том, что

препараты этих групп имеют различные точки приложения своего основного эффекта действия. Препараты сульфонилмочевины действуют преимущественно за счет стимуляции секреции инсулина [12], что часто сопровождается прибавкой массы тела [14, 18] и гипогликемическими состояниями [5]. Периферический эффект действия ПСМ, направленный на снижение инсулинорезистентности [3], часто нивелируется за счет стимуляции гиперинсулинемии и прибавки массы тела, усугубляющих инсулинорезистентность.

Метформин — единственный препарат бигуанидов, рекомендованный European Policy Group [1] как препарат первого выбора при лечении больных СД типа 2 с ожирением и/или гиперлипидемией, снижающий инсулинорезистентность печеночной и других периферических тканей, не стимулируя секреции инсулина [16, 17]. Эффект метформина можно охарактеризовать скорее как антигипергликемический, чем гипогликемизирующий, поскольку он никогда не вызывает гипогликемий. Широкое применение метформина лимитируется частотой побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и особенно риском развития лактацидоза, что требует исключения противопоказаний для его назначения [2, 5].

Для повышения сахароснижающего эффекта препарата требуется титрование дозы, что будет сопровождаться усугублением побочных явлений как при применении ПСМ, так и метформина. Поэтому, с теоретической точки зрения, комбинированная терапия может повысить терапевтический эффект и снизить побочные явления за счет снижения назначаемых доз каждого из лекарств [2, 11]. Кроме того, снизив глюкозотоксичность с помощью удовлетворительной компенсации углеводного обмена, можно отсрочить перевод на инсулинотерапию больных СД типа 2.

Поскольку экспериментальные исследования, подтверждающие эти предпосылки, не проводились, основное внимание клиницистов обращено к клиническим наблюдениям, позволяющим ответить на вопрос, обладает ли комбинированная пероральная сахароснижающая терапия дополнительным или потенцирующим эффектом.

Клинические исследования

Повышение терапевтического эффекта при использовании комбинированной пероральной сахароснижающей терапии в сравнении с монотерапией ПСМ и метформином было продемонстрировано в нескольких открытых и двойных слепых клинических исследованиях, которые позволили сделать выводы о преимуществах комбинирован-

ной терапии и дать практические рекомендации по ее применению.

Наиболее доказательным, на наш взгляд, является двойное слепое рандомизированное исследование Z. Hermann и соавт. [15], наблюдавших 165 пациентов с СД типа 2, плохо компенсируемых диетотерапией. Пациенты произвольно включались в 3 различные группы для проведения терапии метформином (М), глибенкламидом (Г) или их комбинацией (МГ) (рис. 1).

Доза препаратов постепенно титровалась в зависимости от уровня гликемии, целью было достижение гликемии натощак $<6,7$ ммоль/л. Использовали 6 вариантов дозировки назначаемой терапии: первоначально увеличивали дозу монотерапии (М или Г) либо комбинацию с использованием малых доз препаратов МГ (МГМ). При достижении максимальных суточных доз к проводимой монотерапии дополнительно назначался препарат другого ряда (М/Г или Г/М) либо увеличивалась доза первичной комбинации МГ. Через 6 мес. наблюдения наилучшие результаты были получены в группе пациентов, получавших начальную комбинацию МГ в малых дозах (МГМ). У больных, получавших комбинированную терапию, были меньше выражены такие побочные эффекты, как гипогликемия, тошнота и диарея, а также не отмечалось прибавки массы тела, гиперлипидемии и гиперинсулинемии.

Не менее показательны результаты R. De Fronzo и A.M. Goodman [9], проводивших 2 больших параллельных рандомизированных исследования с использованием двойного слепого метода, при котором назначались метформин или другие варианты терапии в течение 29 нед. пациентам с умеренным ожирением, страдавшим СД типа 2, плохо компенсируемым диетотерапией. По протоколу 1-го исследования, включавшего 289 пациентов, сравнивали эффективность «диеты + метформина» против «диеты + плацебо». По протоколу 2-го исследования (632 пациента) сравнивали эффект монотерапии метформином и глибенкламидом с эффектом комбинированной терапии метформином с глибенкламидом. Результаты исследований (рис. 2) свидетельствуют о до-

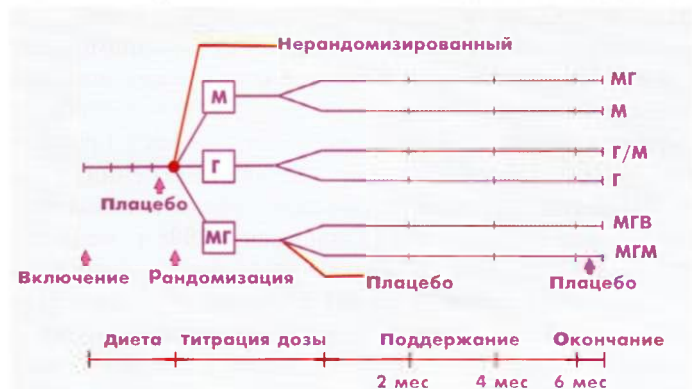


Рис. 1. Двойное слепое рандомизированное исследование больных СД типа 2 (объяснения в тексте).

стоверном снижении гликемии и уровня HbA_{1c} ($p < 0,001$) в группе больных, получавших комбинированное лечение (213 чел.), по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии глибенкламидом (210 чел.) или метформином (210 чел.). Эффект монотерапии метформином и глибенкламидом был идентичен. В обоих исследованиях отмечено значимое снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при назначении метформина по сравнению с контрольной группой, тогда как достоверных изменений уровня лактата не было отмечено ни в одной из групп.

В открытом перекрестном исследовании V. Curiale и соавт. [6] сравнивали эффект малых доз фиксированной комбинации глибенкламида (2,5 мг) и метформина (400 мг) с монотерапией глибенкламидом. 18 больных СД типа 2 были разделены на 2 группы, изначально получавших в течение 4 мес. либо монотерапию глибенкламидом, либо комбинацию М и Г. Через 4 мес. после двухнедельного периода терапия в каждой группе соответственно менялась на противоположную и еще через 4 мес.

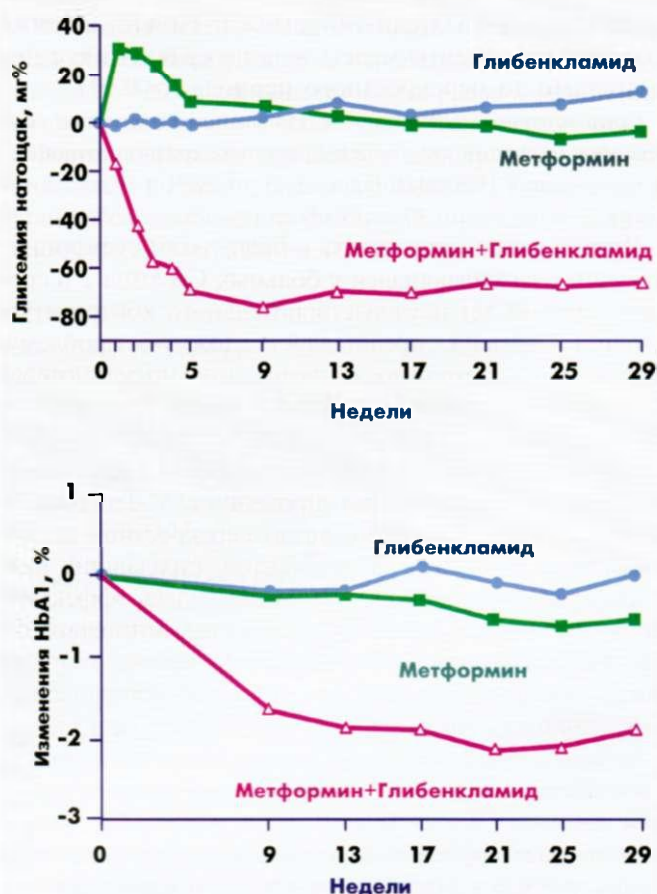


Рис. 2. Влияние моно- и комбинированной терапии метформином и глибенкламидом на уровень гликемии натощак и содержание HbA_{1c}.

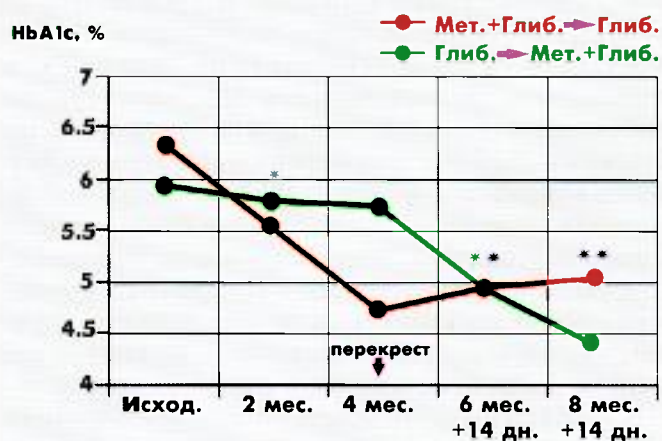


Рис. 3. Результаты комбинированной терапии метформином и глибенкламидом, проведенной после 4-месячного курса монотерапии (объяснения в тексте).

результаты сравнивали. Наилучшие результаты (рис. 3) получены в группе больных, получавших комбинированную терапию после четырехмесячного курса монотерапии, у пациентов, переведенных на монотерапию после комбинированного лечения, ухудшились показатели гликемии и HbA1c, а также отмечено увеличение массы тела по сравнению с показателями до перекрестного периода ($p < 0,01$).

Среднесуточные дозы глибенкламида, применяемого в комбинации с метформином, были в 2 раза ниже среднесуточной дозы монотерапии глибенкламидом: 6,25 мг/сут (от 5 до 7,5 мг) против 13,75 мг/сут (от 10 до 15 мг).

Вторичная резистентность к препаратам сульфонилмочевины, развивающаяся у больных СД типа 2 в среднем через 10 лет неудовлетворительного контроля углеводного обмена, представляет сложную проблему, диктующую необходимость назначения инсулинотерапии, что также чревато прибавкой массы тела, риском гипогликемических состояний и не всегда эффективно. Сравнительную оценку комбинации ПСМ с инсулинотерапией и метформином проводили V. Trischitta и соавт. [19]. В рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 20 пациентов, страдавших вторичной резистентностью к ПСМ, изучалась эффективность комбинации фоновой ночной инсулинотерапии в дозе 0,2 ед/кг массы или трехкратного приема метформина в суточной дозе 1500 мг с применением ранее неэффективного глибенкламида в суточной дозе 15 мг.

Больные были распределены на 2 группы, сопоставимые по массе тела, длительности диабета, предшествовавшей терапии и показателям углеводного обмена. Больные группы А в течение первых 8 нед. наблюдения получали комбинированную терапию с инсулином, больные группы Б в этот же период принимали комбинацию метформина и глибенкламида. Затем после двухнедельного «отмывочного» периода, когда обе группы получали только глибенкламид (15 мг/сут) и диетотерапию, лечение в каждой группе менялось на противоположное, т. е. группа А в течение последующих 8 нед. получа-

ла комбинированную пероральную терапию М и Г, а группа Б — инсулинотерапию в комбинации с глибенкламидом.

Полученные результаты доказали, что оба варианта комбинированной терапии эффективно снижали ($p < 0,001$) уровень HbA1c и гликемии натощак за счет того, что и метформин, и фоновый ночной инсулин блокировали печеночную продукцию глюкозы [7]. Добавление метформина было более эффективно, нежели ночная инсулинотерапия ($p < 0,01$), в снижении посталиментарной гипергликемии у больных с достаточно высоким уровнем стимулированного С-пептида. Метформин снижает инсулинорезистентность [16], чем, очевидно, и объясняется его эффективность по снижению посталиментарной гликемии. Комбинация метформина с глибенкламидом не сопровождалась увеличением массы тела пациентов в отличие от инсулинотерапии. Авторы делают вывод, что дополнительное назначение метформина пациентам с сохраненной остаточной секрецией инсулина при вторичной резистентности к ПСМ позволит отсрочить перевод на инсулинотерапию, предотвратит прибавку массы тела и будет способствовать снижению глюкозотоксичности.

Прогрессирование диабетических сосудистых осложнений — результат плохого гликемического контроля, приводящего к дислипидемии и нарушениям гемостаза, проявляющегося в повышении функциональной активности тромбоцитов и снижении фибринолитической активности крови за счет таких гемореологических факторов, как повышение активности ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1) и тромбосана, β -тромбоглобулина и IV тромбоцитарного фактора [10]. Переводя 30 пациентов с СД типа 2, получавших 15 мг/сут глибенкламида и имевших удовлетворительную компенсацию углеводного обмена, на комбинированную терапию 7,5 мг/сут глибенкламида и 1200 — 1700 мг метформина. F. Gregorio и соавт. [10] получили через 12 нед. наблюдения статистически значимое снижение активности ПАИ-1, β -тромбоглобулина и IV тромбоцитарного фактора, а также снижение концентрации ЛПНП и повышение уровня ЛПВП. Поскольку показатели углеводного обмена и инсулинемии при переводе на комбинированную терапию не менялись, авторы делают вывод, что добавление метформина к препарату сульфонилмочевины при снижении дозы последнего оказывает положительное влияние на липидный спектр и гемореологические показатели, что безусловно снижает риск прогрессирования диабетических сосудистых осложнений.

Наиболее продолжительным и убедительным наблюдением является завершившееся в 1998 г. исследование UKPDS [20]. В рамках этого многоцентрового исследования наблюдались 591 пациент, первоначально отобранный для приема ПСМ и проинимавший их в максимальных дозах. Поскольку гликемия натощак у этих пациентов колебалась в пределах от 6 до 15 ммоль/л без клинической симптоматики декомпенсации, назначался либо дополнительный прием метфор-

мина (291 пациент), либо они продолжали прием ПСМ (300 пациентов). Доза метформина титровалась до 2,5 г/сут с целью достижения гликемии натощак $<6,0$ ммоль/л. Через 3 года наблюдения были оценены показатели гликемии, HbA_{1c}, массы тела, АД и липидного спектра крови. Добавление метформина к высшим дозам сульфонилмочевины сопровождалось достоверным снижением гликемии и уровня HbA_{1c} ($p<0,001$) уже в течение первого года комбинированной терапии, без значительных колебаний в течение последующих лет наблюдения. Раннее добавление метформина улучшало гликемический контроль у пациентов с неэффективностью применения максимальных доз ПСМ вне зависимости от исходного уровня гликемии и наличия ожирения. Только 7% больных, получавших комбинированную терапию метформином и ПСМ, нуждались в последующем переводе на инсулинотерапию по сравнению с 36% пациентов, получавших монотерапию ПСМ. Это исследование продемонстрировало, что раннее добавление метформина к ПСМ, когда гликемия еще умеренно повышена, может обеспечить лучший гликемический контроль в последующие 3 года без развития серьезных побочных явлений.

Практические аспекты

Проведенные клинические исследования доказали, что комбинированная пероральная сахароснижающая терапия обладает определенными преимуществами перед монотерапией: вовремя начатая комбинированная терапия обеспечивает лучший контроль гликемии, чем монотерапия; комбинация препаратов сульфонил-

мочевины с метформином предотвращает развитие гиперинсулинемии, прибавку массы тела, развитие гипогликемических состояний. Добавление метформина при вторичной резистентности к ПСМ позволяет отсрочить перевод на инсулинотерапию, комбинированная терапия снижает выраженность дислипидемических нарушений и улучшает гемореологические показатели крови у пациентов с СД типа 2.

Можно рекомендовать раннее назначение комбинированной терапии при неэффективности высших доз монотерапии как ПСМ, так и метформином. Назначать комбинированную терапию следует при невозможности достижения поставленной цели (гликемии $<6,0$ ммоль/л либо $<7,8$ ммоль/л) на высших дозах монотерапии, не дожидаясь эффекта глюкозотоксичности [20]. Исходная комбинация ПСМ и метформина так же эффективна, как и монотерапия, но в меньших дозах каждого из 2 сахароснижающих препаратов [15]. Добавление метформина пациентам, получающим высшие дозы ПСМ, позволяет снизить дозу последних [6] и, наоборот, комбинация метформина с ПСМ у тучных пациентов при неэффективности высших доз метформина не сопровождается прибавкой массы тела и уменьшает риск лактацидоза за счет снижения дозы [9].

Итогом проведенных исследований, доказавших эффективность комбинированной пероральной терапии, явилось появление на фармацевтическом рынке официальных форм комбинации малых доз сульфонилмочевины и метформина. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является ГЛИБОМЕТ, представляющий собой комбинацию фиксированных малых доз глибенкламида (2,5 мг/табл.) и метформина (400 мг/табл.).

Литература

1. Alberti KGMM, Griess F. A. // Diab. Med. 1988, v. 5, p.275-281.
2. Bailey C. J. // Diabetes Care, 1992, v.15, p. 755-772.
3. Beck-Nielsen H., Hether-Hielsen O., Pedersen O. // Diab. Med. 1988, v. 5, p. 613-620.
4. British Diabetes Association, Royal College of Physicians, Royal College of General Practitioners: Guidelines for good practice in the diagnosis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus: report of joint working party. J. R. Coll. Physicians, Lond. 1993, v. 27, p. 259-266.
5. Campbell I. W. Sulphonylureas and metformin: efficacy and inadequacy. In New Antidiabetic Drugs. Bailey C. J., Flat P. R. Eds London. Smith-Gordon 1990, p. 33-51.
6. Curiale V. et al. // Ann. Exp. Clin. Med., 1994, v. 4, p. 199-203.
7. De Fronzo R. // Diabetes, 1988, v. 37, p. 667-687.
8. De Fronzo R. A. // Diabetologia, 1992, v. 35, p. 389-397.
9. De Fronzo R. A., Godman A. M. // N. Engl. J. Med, 1995, v. 333, p. 541-549.
10. Gregorio F. et al. // Diab. Nutr. Metab., 1995, v. 8, p. 23-32.
11. Greutzielt W., Soeling H-D, Zarday Z. // Metabolism, 1963, v.12, p. 264-277.
12. Groop I. S. // Diabetes Care, 1992, v. 15, p. 737-754.
13. Hermann L. S. // Diabetes Care, 1990, v. 23 (Suppl.3), p.37-41.
14. Hermann I. S., Karlsson J. E., Sjostrand A. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991, v. 41, p. 263-265.
15. Hermann L. S., Schersten B., P-O Bitsen et al. // Diabetes Care, 1994, v. 17, p. 1100-1109.
16. Hundall H. S., Rambal T., Reyes R., Leiter L. A., Klip A. // Endocrinology, 1992, v. 131, p. 1165-1173.
17. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al // Diabetes, 1994, v. 43, p. 920-928.
18. Rains S. G. H., Wilson G. A., Richmond W., Elkeles R. S. // Diabetic Med., 1988, v. 5, p. 653-658.
19. Trischitta V. et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failures to gliburide. // Diab. Care, 1992, v. 15, p. 199-203.
20. UKPDS 28: // Diab. Care, 1998, v. 21, p. 87-92.