

Лечебное дело

2.2020

Периодическое учебное издание РНИМУ



Использование
комбинированных
препаратов в лечении
пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа



Использование комбинированных препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

✉ О.М. Котешкова¹, Н.А. Демидов², М.Б. Анциферов¹, О.В. Духарева¹

¹ ГБУЗ “Эндокринологический диспансер” Департамента здравоохранения города Москвы

² ГБУЗ “Городская больница г. Московский” Департамента здравоохранения города Москвы

Использование фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов позволяет существенно улучшить компенсацию углеводного обмена за счет меньшей дозы отдельных компонентов препарата, эффективного снижения гликемии, минимизации побочных эффектов и повышения приверженности к терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. В статье представлен анализ эффективности и безопасности фиксированных комбинаций препаратов метформин и глимепирид, метформин и глибенкламид, а также отдельных компонентов комбинации.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, глибенкламид, метформин, глимепирид.

Заболеваемость **сахарным диабетом** (СД) растет во всем мире. В 2019 г. количество больных СД достигло 463 млн. человек, в основном за счет роста числа пациентов с СД 2-го типа (СД2). В частности, в Москве на 1 января 2019 г. было зафиксировано 345,1 тыс. больных СД, из которых 94% имели СД2 [1].

Для лечения пациентов с СД2 в арсенале эндокринологов появляются инновационные классы препаратов с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью. Несмотря на это комбинированная терапия классическими **пероральными сахароснижающими препаратами** (ПССП) – метформином и **производными сульфонилмочевины** (ПСМ) – остается одной из наиболее широко применяемых в мире схем лечения и самой часто назначаемой комбинацией в России. Более 30% пациентов с СД2 получают терапию метформином и ПСМ в виде свободной или **фиксированной комбинации** (ФК) [2].

Механизмы действия ПССП направлены на устранение двух ведущих метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии при СД2: нарушения секреции

инсулина β -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентности. Последняя проявляется избыточной продукцией глюкозы в печени, несмотря на гиперинсулинемию натошак, а также слабым торможением печеночной продукции глюкозы в ответ на секрецию инсулина после еды и нарушением транспорта глюкозы в мышцах, что приводит к развитию постпрандиальной гипергликемии.

Известно, что к моменту манифестации СД 50% β -клеток уже теряют свою функциональную активность, что обосновывает целесообразность терапии ПССМ для достижения гликемических целей лечения [3]. Прогрессирующее течение СД2 приводит к тому, что пациентам, начавшим терапию с одного ПССП (чаще всего метформина), через некоторое время необходимо добавление второго препарата для достижения и поддержания целевого гликемического контроля, поскольку потеря контроля и нахождение в состоянии длительной гипергликемии ассоциировано с высоким риском развития поздних микро- и макрососудистых осложнений [4]. Постепенная утрата гликемического контроля связана с прогрессирующим снижением функ-

Контактная информация: Котешкова Ольга Михайловна, koala58@mail.ru

циональной активности β -клеток островковой ткани поджелудочной железы.

Использование ФК как на старте терапии, когда уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) превышает целевой уровень на 1,0–2,5%, так и на любом этапе имеет значимое влияние на гликемический контроль, а следовательно, и на снижение риска развития осложнений. Фиксированная комбинация включает препараты, направленные на разные патогенетические механизмы развития СД2, и позволяет использовать меньшее количество таблетированных форм, тем самым уменьшая полипрагмазию и повышая приверженность пациентов к терапии. Фиксированные комбинации имеют высокий профиль безопасности и хорошую переносимость, так как в них используются меньшие дозы активных веществ.

Актуальны вопросы, касающиеся раннего назначения ФК по сравнению с увеличением дозы одного из компонентов комбинации. Такой подход к терапии, по мнению ряда исследователей, демонстрирует высокую эффективность в снижении гликемии одновременно с использованием более низких дозировок компонентов ФК. Глибенкламид (в микронизированной форме) и глимепирид являются наиболее используемыми препаратами из группы ПСМ для ФК с метформином. Комбинации именно этих препаратов наиболее изучены и направлены на коррекцию двух ведущих механизмов в патогенезе СД2, а именно относительного дефицита инсулина и ИР.

В течение длительного времени метформин считался фармакологическим препаратом первой линии для лечения больных СД2 [3]. Данная стратегия была основана на результатах британского проспективного исследования UKPDS [5]. В исследовании было показано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью и почками (преимущественно за счет глюконеогенеза) и повышает чувствительность к инсулину периферических тканей. При приеме метформина уровень HbA1c снижается на

1–2%, отмечается низкий риск гипогликемий и незначительное влияние на постпрандиальную гипергликемию. Также было отмечено улучшение показателей липидного профиля: снижение уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Было продемонстрировано снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений СД2. Поскольку прием метформина ассоциирован со снижением/сохранением массы тела вследствие наличия у него анорексигенных эффектов на уровне регуляции экспрессии нейропептида Y в гипоталамусе, препарат можно рассматривать в качестве первой линии терапии больных СД2 с избыточной массой тела [6, 7].

В 2016 г. были внесены изменения в инструкцию к препарату. Было отмечено, что метформин противопоказан при тяжелом поражении почек (**скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²**). Одним из наиболее тяжелых побочных эффектов на фоне терапии метформином является лактоацидоз. Недавно опубликованы результаты исследования связи использования метформина или ПСМ с госпитализацией по поводу лактоацидоза среди пациентов с СД2 со снижением функции почек от легкой до умеренной степени. Госпитализация по поводу лактоацидоза была редкостью, а ее частота сопоставима у пациентов, принимавших метформин или ПСМ. Кумулятивная вероятность лактоацидоза для пациентов, продолжающих принимать метформин через 5 лет, составила 0,74% по сравнению с 0,71% у больных, получавших ПСМ.

По мнению авторов, эта разница рисков в 0,03% за 5 лет означает одну дополнительную госпитализацию с лактоацидозом на 3300 пациентов, получавших метформин в течение 5 лет. При этом было показано, что 1 год лечения метформином по сравнению с лечением ПСМ в той же группе пациентов с СД2 и сниженной функцией почек был связан с предотвращением 167 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7]. У пациентов с СД2 и снижением функции почек связь госпитализации по

поводу лактоацидоза с приемом метформина незначительна [8]. Довольно часто случаи лактоацидоза возникали в контексте других заболеваний или состояний, которые были более вероятной его причиной [9]. Диапазон заболеваемости метформин-ассоциированным лактоацидозом оценивался на уровне ~3–10 случаев на 100 000 человеко-лет и существенно не отличался от такового в общей популяции пациентов, получавших ПССП других классов.

В. Lazarus et al. провели ретроспективное когортное исследование 75 413 пациентов, в котором использовались данные о выставлении счетов за услуги и выписки из системы здравоохранения Geisinger Health System. Они не обнаружили значительной разницы в частоте возникновения лактоацидоза между пациентами, получающими метформин и ПСМ, у которых СКФ составляла от 30 до 60 мл/мин/1,73 м². Связь диагностических кодов лактоацидоза у пациентов на метформине колебалась от 4 до 10 на 1000 человеко-лет для пациентов с СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м². Авторы исследования выявили повышенный риск лактоацидоза, связанного с метформинем, по сравнению с пациентами, получающими терапию ПСМ в подгруппе пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (20 на 1000 человеко-лет) [10].

Одним из механизмов патогенеза СД2 является утрата двухфазной секреции инсулина в постпрандиальном периоде, которая обеспечивает подавление продукции глюкозы печенью и инсулинстимулированное распределение глюкозы в тканях. У пациентов с СД2 снижается или отсутствует 1-я фаза стимулированной глюкозой секреции инсулина. Данное состояние наблюдается при гликемии свыше 8,3 ммоль/л и сопровождается снижением массы β -клеток поджелудочной железы на 60%. Использование ФК метформина и ПСМ приводит к улучшению секреции инсулина в 1-й фазе и существенному повышению выраженности 2-й фазы секреции инсулина.

Помимо наличия двухфазной пиковой секреции инсулина крайне важен и уровень секреторного ответа, который зависит от количества высвободившихся гранул инсулина. Для улучшения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы широкое распространение получили ПСМ 2-го поколения: глибенкламид, гликлазид МВ, глипизид, гликвидон, обладающие большей безопасностью и терапевтической эффективностью при меньшем риске гипогликемий. Из всех препаратов 2-го поколения наибольшей эффективностью обладает глибенкламид, так как у него самое высокое сродство к рецептору сульфонилмочевины (SUR), которое и определяет длительность действия препарата. В 1995 г. в клиническую практику вошел ПСМ 3-го поколения – глимепирид.

Сахароснижающий эффект ПСМ основан на взаимодействии со специфическими рецепторами плазматических мембран β -клеток – SUR, скооперированных с АТФ-зависимыми К⁺-каналами [11]. Глимепирид обладает уникальной способностью связываться с особой субъединицей SUR-X (молекулярная масса – 65 кДа), тогда как другие ПСМ связываются с субъединицей SUR1 с молекулярной массой 140 кДа [12, 13]. Принципиальные отличия глимепирида от других представителей класса ПСМ: низкая аффинность к SUR (в 2–3 раза меньше, чем у глибенкламида) и высокие константы ассоциации и диссоциации (в 2,5–3 и 8–9 раз больше, чем у глибенкламида) при рецепторном взаимодействии [14]. Указанные особенности обуславливают более быстрое и кратковременное стимулирующее влияние препарата на секрецию инсулина, менее прочное взаимодействие с SUR и, как следствие, гораздо более низкий риск гипогликемий.

Преимуществами глимепирида являются: высокая биодоступность, практически не зависящая от приема пищи, а также большой период полувыведения, позволяющий принимать полную дозу препарата 1 раз в сутки. Печеночный метаболизм глимепи-

рида исходно предполагал возможность его использования у пациентов со снижением функции почек. Его основные фармакокинетические характеристики не различались достоверно у пациентов с сохранной и нарушенной функцией почек [15–17].

На фоне терапии препаратами ПСМ наиболее часто возникают гипогликемические состояния. Влияние интенсивной терапии СД2 на риск развития гипогликемии был изучен в исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT с позиций сердечно-сосудистых исходов [18–20]. Исторически считалось, что гипогликемия в основном является проблемой пациентов, получающих инсулинотерапию. Использование непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов на терапии ПСМ показало, что гипогликемии часто возникают и у этой когорты больных [21].

При гипогликемии могут наблюдаться нарушения ритма сердца и ишемия миокарда. В связи с широким использованием ПСМ вопросы сердечно-сосудистой безопасности данной терапии активно обсуждаются [22]. Наличие изоформы рецептора сульфонилмочевины SUR2 на миоците позволяет предположить возможность перекрестной реакции между ПСМ и рецептором SUR2, которая может привести к нарушению притока калия и деполяризации миокарда. Но отсутствие убедительных доказательств ухудшения сердечно-сосудистых исходов на фоне доказанной эффективности и низкой стоимости позволяет оставить ПСМ как вариант лечения второго и третьего ряда в алгоритмах терапии СД2 во всем мире.

В одном из последних исследований изучали три аспекта электрофизиологии сердца, связанные с неблагоприятными исходами: удлинение интервала QT, увеличение дисперсии интервала QT и аритмия. Динамика интервала QT является показателем адаптации к частоте сердечных сокращений, а дисперсия интервала QT – предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. 30 пациентам с СД2 на терапии ПСМ был про-

веден непрерывный мониторинг уровня глюкозы и электрокардиограммы в течение 48 ч. Динамику интервала QT анализировали во время периодов гипогликемии ($<3,5$ ммоль/л в течение >20 мин) и сравнивали с периодами сочетания эугликемии и гипергликемии. Частота аритмии во время гипогликемии сравнивалась с частотой при уровне глюкозы в крови 4–10 ммоль/л.

Гипогликемия была выявлена у 9 из 30 человек (30%); эпизоды были обычно ночными (67%) и бессимптомными (73%). Связанное с гипогликемией удлинение интервала QT было отмечено у 5 из 9 пациентов. Более высокая дисперсия QT (плохой прогностический фактор) чаще наблюдалась при гипогликемии, чем без нее (0,193 и 0,159 для ночного периода; $p = 0,01$). Эти изменения сохранялись после гипогликемического события. Частота желудочковой и наджелудочковой эктопии продемонстрировала незначительную тенденцию к увеличению во время гипогликемии (среднее соотношение частот 1,58 и 1,33 соответственно). При оценке результатов исследования были сделаны выводы, что гипогликемия (в том числе бессимптомная) часто встречается при хорошо контролируемом СД2 на терапии ПСМ, что ассоциировано с высокой дисперсией QT и удлинением интервала QT [23, 24]. В связи с этим пациентам на терапии ПСМ целесообразно периодически проводить мониторинг уровня глюкозы и электрокардиограммы.

Сахароснижающая эффективность ФК метформина и глимепирида была продемонстрирована в крупных исследованиях [25, 26]. Так, при добавлении глимепирида к монотерапии метформином у пациентов с неконтролируемой гликемией через 12 нед было достигнуто снижение HbA_{1c} на 1,70% (исходный уровень 8,35%; $p < 0,001$). Доля пациентов с уровнем HbA_{1c} $<7\%$ составила 65,79%. При этом перевод на терапию метформин + ПСМ не сопровождался увеличением риска развития ишемической болезни сердца. Терапия глибенкламидом была ассоциирована с достоверно бо-

лее высокой годовой смертностью (8,7%) по сравнению с репаглинидом (3,1%; $p = 0,002$), гликлазидом (2,1%; $p = 0,001$) и глимепиридом (0,4%; $p < 0,0001$).

В то же время данные Флорентийского регистра показали, что чем лучше компенсация углеводного обмена (уровень $HbA1c$), достигнутая на терапии ПСМ/метформином, тем ниже смертность больных СД2. Итоги проведенного анализа показали высокую эффективность и безопасную комбинацию глимепирида с метформином в группе пациентов с СД2 и уровнем $HbA1c$ 7,6–9,0%. В исследованиях, где изучалась возможность использования ФК этих двух препаратов, подтверждена их хорошая биодоступность и биоэквивалентность. Интересные данные представлены по результатам двойного слепого проспективного многоцентрового исследования M. González-Ortiz et al. по сравнению эффективности ФК глимепирид + метформин и глибенкламид + метформин у 152 пациентов с СД2, не достигших компенсации на монотерапии метформином (2000 мг) или глибенкламидом (20 мг).

Пациенты 1-й группы получали глимепирид (1 мг)/метформин (500 мг) по 2 таблетки 1 раз в день, пациенты 2-й группы – глибенкламид (5 мг)/метформин (500 мг) также по 2 таблетки 1 раз в день. Уровень $HbA1c$ через 12 мес был ниже на терапии ФК глимепирид/метформин ($p = 0,025$). При этом доля пациентов, достигших целевых значений, была в 1,7 раза выше в 1-й группе в сравнении со 2-й (44,6 и 26,8% соответственно; $p < 0,05$), а частота гипогликемических эпизодов легкой и средней тяжести – более чем в 2 раза меньше (17,1 и 28,9 соответственно; $p = 0,047$).

Уровни гликемии в обеих группах через 6 мес терапии были сравнимы ($p > 0,05$). Однако через год наблюдения доля пациентов с целевыми значениями гликемии, получавших ФК глибенкламид/метформин, значительно снизилась в сравнении с группой, получавшей ФК глимепирид/метформин. Вероятно, терапия глибенкламидом

приводит к более быстрому ускользанию гликемического контроля даже при коротком периоде использования препарата [27].

Интересные данные продемонстрированы в наблюдательном исследовании ESCALATION: особенности применения глимепирида у пациентов с СД2, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в комбинации с метформином. Целью исследования была необходимость оценить существующую практику назначения глимепирида пациентам с СД2, не компенсированным на фоне комбинированной терапии метформином и иДПП4. Это исследование реальной клинической практики проводилось в течение 24 нед в 142 центрах РФ у 1447 пациентов с СД2 в возрасте 18–80 лет, терапия которых (согласно решению лечащего врача) была интенсифицирована путем назначения глимепирида по причине отсутствия компенсации заболевания ($10\% \leq HbA1c \leq 7,6\%$) в течение 3 мес и более на фоне комбинации метформина и иДПП4.

Глимепирид был назначен в составе 3-компонентной терапии метформин + иДПП-4 + глимепирид (М + И + Г) 54,5% пациентам, в составе 2-компонентной терапии метформин + глимепирид (М + Г) – 34,4% участникам, в других комбинациях препаратов (ДрК) – 11,1%. Снижение уровня $HbA1c$ через 24 нед терапии составило $1,49 \pm 0,71\%$, снижение уровня глюкозы в крови натощак – $2,18 \pm 1,38$ ммоль/л. Значимых различий в гликемическом контроле у пациентов различных групп не зафиксировано. Постпрандиальная гликемия в среднем по всей популяции исследования снизилась на $3,00 \pm 1,71$ ммоль/л. Нежелательные явления, в том числе симптоматические гипогликемии, наблюдались у 370 пациентов (25,8%). В группах М + И + Г, М + Г и ДрК частота симптоматической гипогликемии составила 13,2; 8,5 и 14,5% соответственно. При этом разница в количестве симптоматических гипогликемий между группами

М + Г и ДрК достигла статистической значимости ($p < 0,05$). Эпизоды бессимптомных гипогликемий за время исследования были зарегистрированы у 8,4% пациентов. В группах М + И + Г, М + Г и ДрК показатель составил 8,4; 7,3 и 11,9% соответственно. В ходе исследования эпизоды тяжелой гипогликемии или другие серьезные нежелательные явления не зафиксированы.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики интенсификация сахароснижающей терапии у пациентов, получающих метформин и иДПП-4, в 54% случаев осуществлялась путем назначения 3-компонентной схемы. Примерно в 1/3 случаев происходила замена иДПП4 на глимепирид. Еще 11,1% составили комбинации глимепирида с иДПП-4 и назначение глимепирида в монотерапии. Независимо от выбранного варианта, изменение терапии приводило к улучшению гликемического контроля при полном отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. Эпизоды симптоматической гипогликемии встречались чаще в группе ДрК по сравнению с группой глимепирид + метформин [28].

За последнее время ЗАО “Канонфарма продакшн” (Россия) зарегистрировала и довела до конечного потребителя целый ряд сахароснижающих препаратов, успешно прошедших исследования на биоэквивалентность и фармакокинетику по отношению к оригиналам, среди которых несколько вариантов метформина и глибенкламида: Метглиб – комбинация глибенкламида 2,5 мг и метформина 400 мг; Метглиб Форс – комбинация глибенкламида 2,5 мг и метформина 500 мг, а также комбинация глибенкламида 5,0 мг и метформина 500 мг. Инициировать терапию

ФК целесообразнее с препарата Метглиб или Метглиб Форс в дозировке глибенкламида 2,5 мг и метформина 500 мг, а если не достигнуты постпрандиальные цели терапии, то можно провести интенсификацию терапии, назначив Метглиб Форс в дозировке глибенкламида 5,0 мг и метформина 500 мг в режиме 1–2 таблетки в сутки.

В портфеле ЗАО “Канонфарма продакшн” также имеются препараты Глидика М (комбинация глимепирида 2 мг и метформина 500 мг), Гликлазид Канон (гликлазида 30 мг и 60 мг), Метформин (метформина 500 мг, 850 мг и 1000 мг) и Метформин Лонг Канон (метформина 500 мг, 750 мг и 1000 мг с пролонгированным высвобождением). В сентябре 2020 г. препараты производства ЗАО “Канонфарма продакшн”, содержащие действующее вещество метформин, успешно прошли экспертизу в Московской испытательной лаборатории контроля качества лекарственных средств ФГБУ “ИМЦЭУАОСМП” Росздравнадзора на количественное содержание генотоксичных примесей нитрозаминов, подтвердив высокое качество.

Таким образом, терапия больных СД2 ФК сахароснижающих препаратов является эффективным вариантом лечения при соблюдении инструкции и тщательном контроле гликемии. Все свойства, которые выявлены у препаратов, входящих в состав ФК, автоматически присущи ФК. Динамическое наблюдение за пациентами позволяет своевременно выявить нежелательные явления и повысить качество лечения.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Use of Combination Drugs for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes

O.M. Koteschkova, N.A. Demidov, M.B. Antsiferov, and O.V. Dukhareva

The use of fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs significantly improves compensation of carbohydrate metabolism due to lower dose of each drug, effective reduction of glycemia, minimization of side effects and increased adherence to therapy in patients with type 2 diabetes. The article presents an analysis of the efficacy and safety of fixed-dose combinations of metformin and glimepiride, glibenclamide and metformin, as well as individual components of combinations.

Key words: type 2 diabetes, glibenclamide, metformin, glimepiride.

ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СД 2-го ТИПА

МЕТФОРМИН И ЕГО ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ



Терапия
инсулинорезистентности
на любом этапе¹



Разнообразие схем для
повышения приверженности
к лечению⁵



Новый уровень комфорта
в лечении пациентов —
одна таблетка в сутки²



Интенсификация терапии
без риска гипогликемий³



Низкие дозы для повышения
профиля безопасности⁴

- Производство по стандартам GMP⁶
- Субстанции мировых лидеров
- Прошли испытания Росздравнадзора⁷
- Доступны по цене



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

¹ ИМП Метформин Канон ЛП-001724. ² ИМП Метформин Лонг Канон ЛП-004315. ³ ИМП Глидика М ЛП-005081. ⁴ ИМП Метглиб ЛП-003571. ⁵ ИМП Метглиб Форс ЛП-003571. ⁶ GMP-0097-000520/20.

⁷ Протоколы испытаний № 1326ДК-11/20, 1327ДК-11/20, 1328ДК-11/20, 1329ДК-11/20 от 11 сентября 2020 г.