

Н.В. Пасечко, О.Л. Сидоренко, А.І. Балабан

РОЛЬ І МІСЦЕ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є найпоширенішим ендокринним захворюванням, що складає серйозну медико-соціальну проблему через значну розповсюдженість, тенденцію до росту числа пацієнтів, хронічний перебіг, високу інвалідизацію хворих. Серед пацієнтів із ЦД захворювання 2-го типу діагностується у 85-95% від загального числа хворих. Слід зазначити, що понад 80% із них мають зайву вагу або ожиріння.

Тривалий час існувала помилкова думка про те, що лікувати ЦД 2-го типу значно легше, ніж ЦД 1-го типу, що це "м'якіша" форма захворювання, що немає необхідності дотримувати жорстких критеріїв терапії, а розвиток ускладнень є непрогнозованим: у когось вони можуть і не виникнути, а в інших невідворотні, і, нарешті, що ожиріння залишається лише ігнорувати через відсутність можливості його лікувати.

Сьогодні не викликає сумнівів, що діабет — це тяжке, прогресуюче захворювання, яке супроводжується розвитком мікро- та макросудинних ускладнень і характеризується наявністю двох фундаментальних патогенетичних дефектів — інсулінорезистентності та порушення секреції інсуліну [1]. Обидва ці дефекти розвиваються під дією різних чинників довкілля та мають генетичну основу. Проте говорячи про генетичну основу даного захворювання, слід зазначити, що наразі первинний генетичний дефект, відповідальний за розвиток ЦД 2-го типу, не встановлено. Виявлено окремі мутації генів, які спричиняють як порушення секреції інсуліну, так і зниження чутливості периферичних тканин до дії гормону [2].

Основною метою лікування цукрового діабету 2-го типу є досягнення стійкої компенсації вуглеводного обміну. За результатами британського дослідження UKPDS (1998), монотерапія пероральними цукрознижувальними препаратами через 3 роки після початку лікування виявилася ефективною лише у 50% випадків, а через 9 років — лише у 25%. Було зроблено дуже важливий висновок про необхідність і доцільність початку комбі-

нованої терапії вже на першому році лікування ЦД 2-го типу [4].

Відомо, що функція бета-клітин підшлункової залози погіршується зі швидкістю приблизно 5% на рік із моменту встановлення діагнозу. Це підтверджується зниженням ефективності монотерапії, встановленим за зменшенням числа пацієнтів, у яких рівень глікованого гемоглобіну не перебільшував 7,0%, через 3, 6 і 9 років від початку спостереження. Цей факт обґрунтовує необхідність постійного підсилення цукрознижувальної терапії з метою збереження контролю глікемії [5] і попередження розвитку гострих і пізніх ускладнень захворювання. Отже, використання комбінованої терапії на ранніх і наступних етапах захворювання визнано цілком виправданим.

Комбіноване лікування забезпечує максимальну ефективність у досягненні майже нормального глікемічного контролю: є можливість знизити до мінімуму побічні ефекти компонентів комбінації за рахунок низького дозування. Вдалими прикладами ефективності комбінованої терапії є результати досліджень DINAMIK2 і GUIDE [6], в яких за її допомогою вдалося значно поліпшити глікемічний контроль. Проте, за даними дослідження DARTS, що-найбільше 13% пацієнтів дотримували терапії значною кількістю препаратів і у великих дозах. Доводиться визнати, що не завжди вдається досягти комплаєнсу. Під комплаєнсом ми розуміємо комплекс заходів, спрямованих на чітке, усвідомлене виконання хворим лікарських рекомендацій з метою максимально швидкої стабілізації стану. Призначення пацієнту великої кількості препаратів різко знижує виконання рекомендацій лікаря та погіршує контроль глікемії. За терапії одним препаратом 31% хворих точно виконують рекомендації лікаря, а за призначення 2 і більше — лише 13%.

Наразі пропонуються різні комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів, доцільно комбінувати ліки з різних груп, які мають різні механізми дії. Найбільш виражений цукрознижувачий ефект продемонстровано за використання комбі-

нації препаратів сульфанілсечовини та бігуанідів (табл. 1) [8-10].

Певна незадоволеність лікарів і пацієнтів стимулювала дослідників до створення нових препаратів, які б більшою мірою задовольняли вимогам, що висувуються до лікарських засобів для лікування ЦД 2-го типу. Результатом таких досліджень стала розробка нових комбінованих лікарських форм, що дозволило зменшити кількість призначуваних препаратів.

Високою клінічною та економічною ефективністю відрізняється комбінація секретогену та препарату периферичної дії в одній таблетці. Одним із перших таких препаратів став Глібомет фармацевтичної компанії "Берлін-Хемі", який містить комбінацію 2,5 мг глібенкламід з 400 мг метформіну. Поєднання цих препаратів в одній таблетці дозволяє комплексно впливати на секрецію інсуліну та інсулінорезистентність, забезпечуючи тривалий глікемічний контроль і полегшуючи режим використання препарату.

Добір такої комбінації значною мірою зумовлено належністю цих препаратів до групи найчастіше призначуваних лікарських засобів. Наприклад, у США метформін входить у десятку найчастіше призначуваних препаратів, а глібенкламід — основний із застосовуваних лікарських засобів із групи сульфанілсечовини. Комбінація метформіну з глібенкламідом посідає 104-е місце у списку використовуваних препаратів і перше серед комбінованих цукрознижувальних засобів.

Переваги комбінованої терапії наглядно підтверджено дослідженнями провідних російських ендокринологів. Зокрема, А.С. Аметов показав не лише високу ефективність цього комбінованого препарату порівняно з іншими варіантами, а й відсутність його негативного впливу на ліпідний спектр крові в обстежених хворих. Слід відзначити, що пацієнти, які лікувалися Глібометом, значно рідше пропускали приймання препарату, а успіх лікування не залежав від рівня їх освіти [7].

У великому дослідженні НДІ суспільного здоров'я

та управління охороною здоров'я ММА ім. І.М. Сеченова було показано високу економічну ефективність терапії Глібометом порівняно з іншими комбінованими режимами. Розрахунок коефіцієнта "витрати-ефективність" продемонстрував, що за використання препарату Глібомет досягнення цільового ефекту (рівень глікемії натще <8 ммоль/л) обходиться хворому у меншу суму витрат порівняно з іншими альтернативними схемами лікування ЦД 2-го типу. Терапія препаратом Глібомет характеризується також найменшими витратами на QALY (рік життя з поправкою на якість життя) [11].

Глібомет привернув до себе нашу увагу насамперед дозами глібенкламід та метформіну в одній таблетці. Саме 2,5 мг глібенкламід та 400 мг метформіну відповідають дозам, рекомендованим Консенсусом EASD/ADA 2008 року перегляду, тобто за використання у максимальній рекомендованій дозі 5 таблеток на добу доза метформіну складає 2000 мг, що є цільовою дозою, а глібенкламід — 12,5 мг, що є практично напівмаксимальною дозою. Використання іншої комбінації глібенкламід/метформін (2,5/500 або 5/500), на нашу думку, є нераціональним, оскільки для досягнення цільової дози метформіну (2000 мг/добу) необхідно приймати 4 таблетки. Крім того, за використання таких доз не може не викликати занепокоєння той факт, що доза глібенкламід значно перевищуватиме допустиму — 10 або 20 мг, що у перерахунку з мікронізованої форми складає 14,2 мг і 28,4 мг відповідно [12]. Це не лише не відповідає рекомендаціям, але й значно перевищує допустиму дозу (для форми 5/500 мг).

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності та стерпності препарату Глібомет у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження було включено 30 пацієнтів (12 чоловіків і 18 жінок) із ЦД 2-го типу віком від 45 до 70 років. Середній вік пацієнтів склав $56,4 \pm 5,6$ року, тривалість ЦД — від 2 до 10 років. Індекс маси тіла — $32,6 \pm 5,2$ кг/м².

Таблиця 1

Дія різних варіантів комбінованої терапії на підставі показників глікемічного контролю

Комбінація	Зниження рівня HbA1c, %	Зниження концентрації глюкози в крові, ммоль /л
Сульфанілсечовина + метформін	1,7	3,6
Сульфанілсечовина + глітазон	0,7-1, 8	3
Сульфанілсечовина + акарбоза	1,3	2,2
Репаглінід + метформін	1,4	2,2

**Показники вуглеводного обміну у хворих
із цукровим діабетом 2-го типу перед і після лікування Глібометом**

Показник	Вихідний	Через 7 тижнів	Через 14 тижнів
Глікемія натще, ммоль/л	11,4 ± 2,1	8,2 ± 1,2	6,9 ± 0,9
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	12,2 ± 1,8	10,8 ± 1,4	9,0 ± 1,3
HbA1c, %	10,3 ± 1,9		6,9 ± 0,8

Перед призначенням Глібомету хворі перебували на монотерапії похідними сульфанілсечовини, метформіном або глітазонами. Комбіновану терапію похідними сульфанілсечовини з метформіном отримували 10 пацієнтів. Схема призначення препарату складала 2 таблетки на день, по 1 зранку та ввечері під час їди (це було зумовлено тим, що на момент включення до дослідження більшість пацієнтів мали вторинну резистентність до пероральних препаратів, вживаних у максимальних терапевтичних дозах). Максимальна добова доза складала 4 таблетки — по 2 таблетки 2 рази на добу. Тривалість приймання препарату — 14 тижнів. Контрольні візити проводились на 7-й і 14-й тижень дослідження.

Виконували такі лабораторні тести: глікемія натще, постпрандіальна глікемія та рівень глікованого гемоглобіну (під час першого та останнього візитів).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження всі пацієнти, незалежно від отримуваного перед цим лікування, перебували у стадії декомпенсації вуглеводного обміну. Рівень глікованого гемоглобіну складав від 8,5% до 13,8%. Після призначення Глібомету компенсації вуглеводного обміну (HbA1c <7%) на кінець 14-го тижня було досягнуто у 18 пацієнтів, а у 12 — субкомпенсації (HbA1c — 7-8%). Вірогідно знизилися глікемія натще та постпрандіальна (табл. 2). Алергії та інших побічних реакцій виявлено не було. Збільшення маси тіла не відбулося в жодного з 30 пацієнтів.

Отже, препаратом вибору для проведення інтенсивної терапії ЦД 2-го типу може бути комбінований лікарський засіб Глібомет.

ВИСНОВКИ

1. Після переведення хворих на ЦД 2-го типу з різних пероральних препаратів на Глібомет відзначено вірогідне зниження рівня HbA1c, глікемії натще та постпрандіальної.

2. Під час лікування пацієнтів Глібометом не виявлено збільшення маси тіла і серйозних гіпоглікемічних реакцій.

3. Глібомет є препаратом вибору для проведення інтенсивної терапії хворих із ЦД 2-го типу, надто у перші роки захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М.: Берг, 1998. — 200 с.
2. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects // Endocrine Review. — 1998. — V. 19 (4). — P. 477-90.
3. UKPDS GROUP. Intensive Blood Glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — V. 352. — P. 837-853.
4. Campbell I.W. Type 2 diabetes mellitus: metabolic cardiology // Br. J. Cardiol. — 2000. — V. 7. — P. 253-4.
5. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease // Diabetes. — 1995. — V. 44. — P. 1249-1258.
6. Scherthaner G, Di Mario U, Grimaldi A. The European GUIDE-study: data on file.
7. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мельник А.В., Чернова А.В. "Роль и место комбинированной терапии в управлении сахарным диабетом 2 типа" // РМЖ. — 2005. — Т.13, №28. — С. 1948-1951.
8. David M., Nathan M.D. Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus // NEJM. — 2002. — V. 347, №17. — P. 1342-1349.
9. Trischitta V. et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide // Diabetes Care. — 1992. — V.15, № 4. — P. 539-542.
10. Philip Raskin, MD et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin // Diabetes Care. — 2003. — V. 26, № 7. — P. 2063-2068.
11. Тюрина И.В., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ применения препарата Глибомет по сравнению с альтернативными схемами лечения сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. — 2005. — №5.

12. Haupt E., Putschky F., Zoltobrocki M., Schffling K. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of 2 glibenclamide preparations in type 2 diabetes. Intraindividual double-blind comparison of Euglucon 5 (HB 419) and Euglucon N (HB 420) // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1984. — V. 109(6). — P 210-213.

РЕЗЮМЕ

Роль и место комбинированной терапии в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа

Н.В. Пасечко, О.Л. Сидоренко, А.И. Балабан

В исследовании показаны клиническая эффективность и хорошая переносимость комбинированного препарата Глибомет в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что Глибомет является препаратом выбора для проведения интенсивной терапии у таких больных, особенно в первые годы заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, комбинированное лечение.

SUMMARY

Role and place of combined therapy in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

N. Pasechko, O. Sidorenko, A. Balaban

In this research the clinical efficiency and good endurance of combined preparation Glibomet in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus is shown. Glibomet is determined to be the medicine of choice for intensive therapy in such patients, especially in first years of disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combined treatment.

Дата надходження до редакції 12.09.2009 р.