

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

ДІАЛЕКТИКА ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ: ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ І КАРДІОЛОГІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ

Резюме. У статті поданий огляд великих досліджень ефективності комбінованої терапії гліметіридом та метформіном у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Такий терапевтичний підхід дозволяє одночасно впливати на основні ланки патогенезу. Доведена ефективність і безпечність поєднання гліметіриду та метформіну (препарат Дуглимакс) дозволяє рекомендувати його при лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу завдяки мінімальному ризику гіпоглікемічних станів, відсутності збільшення маси тіла, позитивному ефекту на серцево-судинну систему і прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: гліметірид, метформін, цукровий діабет 2-го типу.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — хронічне захворювання, що характеризується інсулінорезистентністю й недостатньою секрецією інсуліну для подолання бар'єру інсулінорезистентності, яка прогресує з часом унаслідок глюкозотоксичності та апоптозу β -клітин.

Цукровий діабет 2-го типу є не лише проблемою ендокринології, а й кардіології, оскільки серцево-судинна захворюваність і летальність, насамперед унаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), вищі в групі пацієнтів із ЦД у 2–5 разів. У зв'язку з цим, а також з історичним контекстом відмови від цілих підгруп пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) діалектика їх застосування полягає не просто в ефективності, а й у кардіологічній безпечності і можливій кардіопротективності. Невипадково різні міжнародні настанови з питань ЦД 2-го типу вимагають оцінити не лише цукрознижувальний, але й серцево-судинний ефект сучасних ПЦЗП.

Особлива увага з акцентом їх використання в рекомендаціях Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (2012 р.) приділяється групі одних із найпопулярніших препаратів — похідних сульфонілсечовини (ПСС) завдяки їх досить потужній цукрознижувальній дії. При високих значеннях глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) обґрунтована комбінована терапія, що немислима без застосування ПСС у різних раціональних комбінаціях.

Тому в плані безпечності ПСС особлива увага звертається на низький ризик розвитку серцево-судинної патології, адже рівень глікемії є одним із вірогідних тривало діючих факторів ризику смерті. Гліметірид характеризується низькою частотою гіпоглікемічних станів, що обумовлено особливостями його фармако-

кінетики. Ощадлива, делікатна стимуляція гліметіридом секреції інсуліну, а також його здатність коригувати інсулінорезистентність патогенетично обумовлює нижчий ризик розвитку гіпоглікемічних станів. Крім того, гліметірид підтримує фізіологічну секрецію інсуліну навіть на тлі фізичного навантаження.

Особливе місце гліметіриду серед ПСС, враховуючи вимоги сучасної кардіології, визначається також його різними плейотропними властивостями: антиатерогенними, здатністю впливати на ендотеліальну дисфункцію і коагуляційний статус, відсутністю пригнічення ішемічного преекondиціонування, що робить його препаратом вибору серед ПСС у терапії ЦД 2-го типу, особливо у пацієнтів зі встановленою ІХС.

Враховуючи пізні виявлення ЦД 2-го типу, переважна більшість пацієнтів потребує комбінованої цукрознижувальної терапії з використанням препаратів із різним механізмом дії. Найширше в клінічній практиці застосовується комбінація метформіну та ПСС. Цукрознижувальна ефективність комбінації метформіну й гліметіриду була доведена в багатьох великих дослідженнях (Pareek A. et al., 2011). Так, при додаванні гліметіриду до монотерапії метформіном у пацієнтів із неадекватним контролем глікемії через 12 тижнів було досягнуто зниження HbA1c із $8,35 \pm 0,93\%$ до $7,65 \pm 1,70\%$ ($p < 0,001$). Частка хворих із досягненням HbA1c $< 7\%$ становила 65,79 %.

Проте останнім часом все більше дискутуються питання кардіологічної безпечності поєднання метформіну з ПСС. При аналізі результатів UKPDS було виявлене підвищення загальної смертності і смертності, пов'язаної з ЦД, у хворих, які отримували комбіноване лікування метформіном і ПСС. Показники смертності були вірогідно вищими (відповідно на 96 і 60 %)

порівняно з хворими, які приймали тільки ПСС (UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). При цьому переведення на комбіновану терапію метформіном із ПСС не супроводжувалося збільшенням ризиків захворюваності на ІХС.

В інших великих дослідженнях також продемонстровано виражене збільшення відносного ризику смертності хворих від ІХС на тлі комбінованого лікування ПСС і бігуанідами (Fisman E.Z. et al., 2001; Monami M. et al., 2006; Olsson J. et al., 2000). Важливо відзначити, що ці несприятливі наслідки виявлялися в першу чергу у хворих на ЦД 2-го типу на тлі наявної ІХС, більшість пацієнтів у цих дослідженнях як компонент ПСС отримували глібенкламід. Проте аналіз зарубіжних реєстрів пацієнтів із ЦД 2-го типу показав зниження серцево-судинної смертності на тлі комбінованої терапії бігуанідами і ПСС порівняно з монотерапією ПСС (Gulliford M. et al., 2004; Johnson J.A. et al., 2005). Але в цих дослідженнях як компонент ПСС глібенкламід використовувався лише в незначного відсотка хворих.

Розбіжність отриманих результатів аналізу застосування комбінації метформіну і ПСС при ЦД 2-го типу можна пояснити різномірністю когорт пацієнтів. Проте факт використання різних ПСС впливає на подібні відмінності більшою мірою.

Аналіз Флорентійського реєстру (2002 пацієнти з ЦД 2-го типу з тривалістю спостереження $31,4 \pm 10,4$ місяця) підтвердив вплив секретогогів інсуліну в комбінації з бігуанідами на серцево-судинну смертність (Monami M. et al., 2006). 696 хворих отримували комбінацію інсулінових секретогогів (469 — глібенкламід; 16 — хлорпропамід; 17 — гліклазид; 85 — глімепірид; 109 хворих — репаглінід) із бігуанідами (539 — метформін; 157 пацієнтів — фенформін). 39,2 % із цієї групи хворих отримували також інсулін.

У хворих, які отримували терапію ПСС у поєднанні з бігуанідами, відмічена вірогідно більша смертність (6,4 проти 5,2 %, $p < 0,05$) порівняно з усіма іншими групами хворих на ЦД 2-го типу. Виявлена асоціація зберігалася навіть після корекції за супутніми факторами ($p = 0,01$). При цьому терапія глібенкламідом асоціювалася з вірогідно більш високою річною смертністю (8,7 %) порівняно з репаглінідом (3,1 %; $p = 0,002$), гліклазидом (2,1 %; $p = 0,001$) і глімепіридом (0,4 %; $p < 0,0001$). У пацієнтів, які отримують репаглінід або гліклазид у поєднанні з метформіном, річна смертність була вірогідно вищою, ніж у хворих на комбінованій терапії з глімепіридом (відповідно $p = 0,024$ і $p = 0,034$). У той же час відмінності стосовно рівня смертності між репаглінідом і гліклазидом були статистично невірогідними.

Крім того, дані Флорентійського реєстру ще раз підтвердили залежність між кращою компенсацією вуглеводного обміну (за рівнем HbA1c) та комбінованої терапії ПСС і метформіном і зменшенням смертності хворих на ЦД 2-го типу.

Підсумки проведеного аналізу привертають особливу увагу до поєданого застосування глімепіриду

з метформіном пролонгованої дії в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу і вираженою гіперглікемією (початковий HbA1c 7,6–9,0 %) як із позицій високої ефективності, так і безпечності. Фіксована комбінація глімепіриду й метформіну повільного вивільнення (2 мг/500 мг) зареєстрована в Україні у вигляді препарату Дуглимакс. Дослідження, що вивчали можливість використання фіксованої комбінації цих двох препаратів, підтвердили належну біодоступність і біоеквівалентність, а також переносимість, які відповідають роздільному прийому метформіну й глімепіриду (Kim B.H. et al., 2009; Gu N. et al., 2010; Shin K.H. et al., 2011).

Враховуючи значну частоту поліпрагмазії і необхідність призначення великої кількості лікарських препаратів пацієнтам із ЦД 2-го типу, фіксована комбінація глімепіриду й метформіну здатна реально поліпшити показники прихильності до лікування. Подібна тенденція була виявлена в дослідженні Baik S.H. et al. (2005) порівняно з роздільним прийомом препаратів.

Великий інтерес становлять результати подвійного сліпого проспективного багатоцентрового дослідження, проведеного M. Gonzalez-Ortiz et al. (2009), при порівнянні ефективності фіксованих комбінацій глімепіриду з метформіном проти глібенкламіду з метформіном у 152 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не досягнули компенсації на монотерапії метформіном (2000 мг) або глібенкламідом (20 мг). Пацієнти першої групи отримували глімепірид (1 мг) із метформіном (500 мг) по 2 таблетки 1 раз на день, другої групи — глібенкламід (5 мг) із метформіном (500 мг) також по 2 таблетки 1 раз на день. Рівень HbA1c через 12 місяців був нижчим при прийомі фіксованої комбінації глімепіриду з метформіном ($p = 0,025$). При цьому частка пацієнтів, які досягли цільових значень, була в 1,7 раза вищою також у першій групі порівняно з другою (відповідно 44,6 і 26,8 %, $p < 0,05$), а частота гіпоглікемічних епізодів легкої й середньої тяжкості — більше ніж удвічі меншою (відповідно 17,1 і 28,9; $p = 0,047$).

На особливу увагу в цьому дослідженні заслуговує динаміка базальної й постпрандіальної глікемії порівняно зі зміною частки пацієнтів, які досягнули цільових показників глікемічного контролю. Так, рівні глікемії в обох групах через 6 місяців терапії були порівнянними ($p > 0,05$). Проте через 1 рік спостереження частка пацієнтів із цільовими значеннями глікемії, які отримували фіксовану комбінацію глібенкламіду з метформіном, значно знизилася порівняно з групою, що отримувала терапію фіксовану комбінацію глімепіриду з метформіном. Цей факт знайшов відображення у вірогідному зниженні числа пацієнтів із рівнем HbA1c менше 7,0 % на тлі прийому глібенкламіду з метформіном порівняно з фіксованою комбінацією глімепіриду з метформіном ($p < 0,05$).

Отримані результати логічно пояснюються феноменом посилення апоптозу бета-клітин на тлі терапії глібенкламідом. Дослідження апоптозу бета-клітин *in vitro* при обробці їх глібенкламідом, хлорпропамідом і глімепіридом у терапевтичних концентраціях показало, що здатність секретувати інсулін бета-клітинами,

обробленими глімепіридом, була найбільш збереженою (Del Guerra S. et al., 2005). Можна вважати, що в результаті описаного механізму впливу глібенкламіду виникає своєрідний ефект «вислизання» з-під глікемічного контролю навіть у короткі терміни терапії цим препаратом (Руюткина Л.А., Сорокин М.Ю., 2012).

Отже, сучасна стратегія цукрознижувальної терапії розцінює комбінацію метформіну з ПСС як ефективну, що дозволяє одночасно впливати на основні ланки патогенезу, але її застосування не позбавлене ризику розвитку побічних ефектів, таких як гіпоглікемія, збільшення маси тіла, негативні кардіоваскулярні ефекти. Використання комбінованого препарату Дуглимакс відповідає вимогам ефективності й без-

печності, що пред'являються до комбінованої цукрознижувальної терапії, за рахунок високої афінності глімепіриду до особливої субодиниці рецептора сульфонілсечовини SUR 1 на β -клітині і короткочасності стимулюючого впливу на секрецію інсуліну — з одного боку, а також завдяки унікальному, не пов'язаному з SUR екстрапанкреатичному механізму дії — з іншого. Доведена ефективність і безпечність Дуглимаксу дозволяє рекомендувати його при лікуванні хворих на ЦД 2-го типу завдяки мінімальному ризику гіпоглікемічних станів, відсутності збільшення маси тіла, позитивному ефекту на серцево-судинну систему і прогресування атеросклерозу.

Отримано 26.10.12 □

Паньків В.І.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

**ДИАЛЕКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА:
ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ
И КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ**

Резюме. В статье представлен обзор крупных исследований эффективности комбинированной терапии глимепиридом и метформином у больных сахарным диабетом 2-го типа. Такой терапевтический подход позволяет одновременно влиять на основные звенья патогенеза. Доказанная эффективность и безопасность сочетания глимепирида и метформина (препарат Дуглимакс) позволяет рекомендовать его при лечении больных сахарным диабетом 2-го типа благодаря минимальному риску гипогликемических состояний, отсутствию увеличения массы тела, позитивному эффекту на сердечно-сосудистую систему и прогрессирование атеросклероза.

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

Pankiv V.I.

Ukrainian Research Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**DIALECTICS OF ORAL HYPOGLYCEMIC
AGENTS USE IN PATIENTS WITH DIABETES
MELLITUS TYPE 2:
HYPOGLYCEMIC ACTIVITY AND CARDIAC
SAFETY**

Summary. The article presents a review of the major studies of the effectiveness of combination therapy with glimepiride and metformin in patients with diabetes mellitus type 2. This therapeutic approach can simultaneously affect the main pathogenesis links. Proven efficacy and safety of the combination of glimepiride and metformin (Duglimax) can be recommended for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 due to minimal risk of hypoglycaemia, lack of weight gain, positive effects on the cardiovascular system and the progression of atherosclerosis.

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