

УДК 616.379 008.64:615.252.349.7.

ПАНЬКІВ В.І.

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

ЕФЕКТИВНИЙ І БЕЗПЕЧНИЙ КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу асоціюється не лише з гіперглікемією, але й з підвищеним атерогенним ризиком. У зв'язку з цим цукрознижувальна терапія має бути не лише ефективною, але й безпечною відносно розвитку мікро- і макросудинних ускладнень. Для інтенсифікації гіпоглікемізуючої терапії в пацієнтів, які не досягають компенсації захворювання на монотерапії метформіном або похідними сульфонілсечовини, раціональною визнана комбінація цих двох пероральних цукрознижувальних препаратів. Однією з таких комбінацій, які дозволяють ефективно, безпечно та економічно доцільно досягати терапевтичних завдань лікування ЦД 2-го типу, розглядається фіксована комбінація метформіну і глібенкламиду (препарат Глібомет). До найважливіших переваг цієї фіксованої комбінації слід віднести низькі дози кожного лікарського компонента без втрати протидіабетичної ефективності, істотне скорочення побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, мінімізацію ризиків гіпоглікемічних реакцій та ін. Фіксована комбінація глібенкламиду і метформіну дозволяє використовувати прості гнучкі схеми терапії, підвищує комплайєнтність хворих, забезпечує психологічний комфорт і покращує якість життя.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, глібенкламід, фіксована комбінація.

Нове тисячоліття ознаменувалося глобальними змінами в розумінні етіології, патогенезу і шляхів корекції метаболічних та інших порушень, притаманних цукровому діабету (ЦД) 2-го типу, що поставило нові завдання перед клініцистами. Арсенал пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП), які використовуються лікарями-ендокринологами, останніми роками істотно розширився за рахунок нового класу засобів — інкретинів.

Розширення можливостей медикаментозного контролю перебігу ЦД 2-го типу призвело до переосмислення мети і стратегії терапії, визначення нових критеріїв вибору лікарських препаратів. На сьогодні майже всі міжнародні алгоритми терапії ЦД 2-го типу містять інкретинові препарати, однак у більшості випадків вони рекомендовані до застосування в рамках комбінованої терапії на другому і подальших етапах інтенсифікації лікування. Усе це ставить перед лікарем непросте завдання вибору між старими препаратами і сучасним класом інкретинів.

Питання про те, який медикаментозний підхід є більш ефективним і обґрунтованим, широко обговорюється у всьому світі. Поки що не до кінця зрозумілим є той факт, наскільки є обґрунтованим стрімке і

широкомасштабне витіснення перевірених десятиліттями гіпоглікемізуючих агентів, пов'язане із значним подорожчанням лікування. Тому з практичної точки зору слід звернути увагу лікарів на оцінку індивідуальних потреб пацієнта і можливі віддалені переваги.

Обговорюючи оптимальний вибір лікарської терапії, слід пам'ятати, що ЦД 2-го типу є гетерогенною патологією, а клінічна характеристика хворих надзвичайно різноманітна. **Гетерогенність хворих на ЦД 2-го типу означає, що контроль перебігу цього хронічного прогресуючого захворювання не може бути забезпечений лише яким-небудь одним класом препаратів.** Вибір медикаментозної стратегії є складним комплексним завданням з огляду на дані доказової медицини.

Комплексна терапія ЦД 2-го типу має бути адаптована до потреб кожного хворого із врахуванням його особливостей. Тільки такий шлях може поліпшити результати, зменшити економічні витрати і продовжити життя хворих. Експерти відводять немедикаментозній корекції вуглеводних порушень лише другорядну роль і наполегливо вимагають раннього призначення меди-

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

каментозної терапії з метою профілактики діабетичних ускладнень й уповільнення прогресування ЦД.

На 71-му щорічному конгресі Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) (Сан-Дієго, червень 2011 р.) президент ADA Елізабет Майєр-Девіс (Elizabeth Mayer-Davis) навела прогноз експертів, згідно з яким кожна третя людина, народжена після 2000 р., упродовж свого життя захворіє на цукровий діабет. Сьогодні ЦД 2-го типу посідає третє місце серед безпосередніх причин смерті після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Головна причина смерті пацієнтів із ЦД 2-го типу — розвиток гострого інфаркту міокарда (ІМ) і гострого порушення мозкового кровообігу (Simmons R.K. et al., 2012).

При вивченні патогенезу ЦД отримані важливі результати, що дозволяють пояснити прогресування як власне ЦД, так і його судинних ускладнень, а також погіршення перебігу будь-яких супутніх захворювань. Усе це дозволяє істотно поліпшити якість життя пацієнтів із ЦД як у безпосередній, так і в довгостроковій перспективі. У той же час неможливо не погодитися з висловлюванням Н.С. Gerstein: «Медицина може виграти битву за контроль глікемії, але програє війну з діабетом».

На жаль, на сьогодні оптимальне лікування недоступне для більшості хворих, яким воно могло б принести користь. Відсутність економічно обґрунтованого підходу до лікування хворих на ЦД і загальноприйнятих стандартів клінічної практики обумовлена, з одного боку, великим обсягом і складністю доказової бази, з іншого — труднощами надання самої допомоги людям із діабетом.

Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми є розробка відповідних настанов і методичних вказівок. Упродовж останніх років опубліковано низку подібних документів, у тому числі міжнародних і національних (МОЗ України, 2012).

У структурі смертності хворих на ЦД основне місце займають ІМ (56 %) та інсульт (17 %). Їх сукупна частота у 20 разів більша від частоти смерті від мікро-судинних ускладнень і ускладнень гіперглікемії (від діабетичної коми помирає 1–4 % пацієнтів). Серед пацієнтів із ЦД смертність від ІМ як у гострій стадії, так і при тривалому спостереженні в 1,5–2 рази вища, ніж серед осіб, які не страждають від цього захворювання (Luo M. et al., 2013).

За даними дослідження TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction — Тромболітична терапія і ангіопластика в дослідженні інфаркту міокарда), у пацієнтів з ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД внутрішньолікарняна смертність після ІМ майже вдвічі вища, як і частота клінічно підтвердженого повторного інфаркту. Крім того, у пацієнтів із ЦД частіше розвивалася серцева недостатність (Califf R.M. et al., 1993). Аналогічні результати були отримані і в інших великомасштабних дослідженнях. У спільних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European

Association for the Study of Diabetes, EASD) наступні положення позначені як такі, що мають високий рівень доказовості (A): існує взаємозв'язок між гіперглікемією і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Установлена кореляція між збільшенням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і збільшенням ризику ССЗ (Stratton I.M. et al., 2000); ризик ССЗ у чоловіків із ЦД у 2–3 рази, а в жінок — у 3–5 разів вищий, ніж в осіб без ЦД (Juutilainen A. et al., 2008); рівень постпрандіальної глікемії більшою мірою є чинником ризику ССЗ, ніж глікемія натще. Підвищення рівня постпрандіальної глікемії збільшує ризик розвитку ССЗ в осіб із нормальним рівнем глікемії натще (Sarwar N. et al., 2010; Zoungas S. et al., 2012). «ЦД і ССЗ — це дві сторони однієї медалі», — вважають автори рекомендацій. Визначаючи головну роль ССЗ у структурі смертності хворих на ЦД, Американська асоціація кардіологів (American Heart Association, АНА) також розглядає ЦД як еквівалент ССЗ.

У грудні 2011 р. відбувся 21-й конгрес Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), на якому були сформульовані такі принципи ефективного лікування ЦД 2-го типу: необхідність і ефективність багатофакторного підходу; ранній початок інтенсивного лікування; досягнення цільових значень HbA1c, артеріального тиску (АТ), ліпідів крові. Для більшості хворих цільовим значенням визнається рівень HbA1c < 7 %, однак підкреслюється, що цільові значення повинні визначатися індивідуально (Hamet P., 2012); міжнародний алгоритм ведення пацієнта з ЦД 2-го типу є загальним керівництвом і слугує основою для створення регіональних і національних рекомендацій.

Згідно з алгоритмом IDF (2011), модифікація способу життя (зміна харчування, підвищення рівня фізичної активності, зменшення надмірної маси тіла, відмова від паління) — обов'язковий компонент терапевтичної тактики, що запроваджується вже на першому етапі лікування і постійно присутній в подальшому. З моменту постановки діагнозу одночасно з немедикаментозною терапією призначають метформін.

Експерти IDF, оновивши алгоритм лікування ЦД 2-го типу, вказали на особливе місце похідних сульфонілсечовини (ПСС) та інгібітору α -глікозидази як терапії першої лінії при неможливості застосування метформіну, незалежно від інших чинників. Крім того, слід зазначити, що саме ця група лікарських препаратів залишилася пріоритетним вибором інтенсифікації терапії другої і третьої лінії. Що ж стало основою для такого несподіваного рішення?

По-перше, спостерігається стрімкий приріст числа хворих на ЦД 2-го типу. Зі збільшенням поширеності ЦД 2-го типу зростає споживання ПЦЗП, що поєднується з побічними ефектами і призводить до більших економічних витрат. Цей факт потребує особливої уваги до вивчення безпечності лікарських засобів, особливо нових, менш вивчених класів стосовно всіх систем органів.

Наступним аргументом є розуміння реальної картини сучасної фармакотерапії ЦД 2-го типу: з усіх

ПЦЗП лікарі-клініцисти найчастіше призначають метформін і похідні сульфонілсечовини. **Істинна безпечність фармакологічних препаратів може бути визначена в середньому лише принаймні через 10 років широкого застосування в реальній медичній практиці.** У переліку життєво важливих препаратів ВООЗ вказані лише метформін і глібенкламід, тобто саме вони мають найбільшу доказову базу як за ефективністю, так і за безпечністю, і найкраще з усіх ПЦЗП співвідношення «ефективність/безпечність/вартість лікування» (ВООЗ, 2007).

Для ПСС, особливо глібенкламиду, як найбільш потужного представника цього класу, гіпоглікемічні реакції є найчастішим побічним явищем, хоча тяжкі епізоди гіпоглікемії зареєстровані не більше ніж в 1,9–3,5 % хворих. Крім того, відомі інші причини гіпоглікемічних реакцій (порушення режиму харчування, фізична активність, порушення функції нирок, вживання алкоголю та ін.), які також необхідно враховувати. **Однак важливо розуміти, що існують дуже ефективні можливості мінімізації гіпоглікемічних реакцій за допомогою терапевтичного навчання хворих і самоконтролю глюкози крові** (Демидова Т.Ю., 2013).

У численних дослідженнях неодноразово порівнювалися ефективність і безпечність окремих секретогів, однак лише глібенкламід виділений ВООЗ як найбільш рекомендований до застосування представник класу ПСС. Глібенкламід справді має унікальний механізм дії, а також є єдиним ПСС, безпечність якого продемонстрована при вагітності. Наявні дані також свідчать про те, що він не проникає в молоко матері і безпечний для дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні (Flechtner I. et al., 2007).

Ефективність і безпечність глібенкламиду були перевірені численними проспективними рандомізованими довготривалими дослідженнями в галузі ЦД 2-го типу, які вперше довели додатковий вплив глібенкламиду на зниження мікросудинних ускладнень при тривалому застосуванні (Bolen S. et al., 2007).

На сьогодні актуальним є розробка спільної тактики лікування пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну/ЦД і ССЗ, що дозволить знизити смертність від серцево-судинних причин у хворих на ЦД 2-го типу. У зв'язку з цим при виборі тактики лікування пацієнта з ЦД 2-го типу виникають два основні питання: **які показники глікемії будуть ефективні й безпечні з точки зору ризику прогресування макросудинних ускладнень** (Boussageon R. et al., 2011); **чи всі гіпоглікемізуючі препарати однаково безпечні для хворих із макросудинними ускладненнями** (Patel A. et al., 2008).

Незважаючи на те, що в терапії ЦД 2-го типу широко використовуються цукрознижувальні препарати, ступінь впливу різних представників цієї групи на довгостроковий ризик смертельних і не смертельних серцево-судинних подій не визначена (Чукаєва І.І., 2009). Для перевірки гіпотези про позитивний вплив інсуліну на перебіг гострого ІМ у пацієнтів із ЦД 2-го типу було проведено дослідження DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction —

«Цукровий діабет, інфузії глюкози з інсуліном під час гострої фази інфаркту міокарда») (Malmberg K., 1997). Його результати показали, що застосування інфузії глюкози/інсулінокалієвої суміші з подальшим режимом інсулінотерапії при розвитку гострого ІМ дозволяє знизити смертність через 1 і 3 роки порівняно з традиційною терапією ПЦЗП. Однак не вдалося з'ясувати, чим обумовлений цей ефект: призначенням інсуліну в гострій фазі ІМ чи постійним застосуванням інсуліну замість ПЦЗП.

Для розв'язання цього питання було організовано дослідження DIGAMI-2. Порівняльний аналіз пацієнтів, які отримували терапію інсуліном або ПЦЗП, за 5 років спостереження показав відсутність значних відмінностей у рівні серцево-судинної смертності між групами (Malmberg K. et al., 2005).

У процесі дослідження UKPDS-34 (UK Prospective Diabetes Study 34 — «Проспективне дослідження цукрового діабету у Великобританії») показано, що метформін вірогідно ефективніше, ніж інсулін і ПСС, знижував смертність від усіх причин при однаковій якості контролю глікемії і зниженні рівня HbA1c. Ці спостереження дозволили припустити, що крім цукрознижувальних властивостей метформін створює додатковий захисний ефект стосовно розвитку серцево-судинних ускладнень (Selvin E. et al., 2008).

У дослідженнях ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — «Дослідження із контролю ризику розвитку серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті 2-го типу») (Selvin E. et al., 2008) і VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial — «Дослідження цукрового діабету у ветеранів війн США») (Duckworth W. et al., 2009) встановлено, що агресивна багатокомпонентна терапія підвищує частоту тяжких гіпоглікемій у групах інтенсивного контролю і є одним з основних чинників збільшення смертності.

Становлять інтерес результати великого популяційного дослідження, завершеного у 2011 р., згідно з якими монотерапія більшістю ПСС, включаючи глімепірид, глібенкламід, гліпізид і толбутамід, асоціюється зі збільшенням ризику смерті і серцево-судинних результатів порівняно з метформіном (Schramm T.K. et al., 2011). **Отже, застосування цукрознижувальних препаратів для зменшення частоти ССЗ і зниження смертності у хворих на ЦД 2-го типу залишається предметом обговорення.**

Перспективним є вивчення впливу цукрознижувальних препаратів на перебіг ІХС. Незважаючи на той факт, що тактика лікування ЦД 2-го типу обговорюється на багатьох медичних форумах, у переважній більшості хворих не вдається компенсувати вуглеводний обмін. При цьому їх загальне самопочуття може залишатися добрим. Цей оманливий стан може зберігатися впродовж декількох років і призвести згодом до інвалідності або навіть смерті хворого (Чазова Т.Е. та ін., 2007). Людина з діабетом не завжди усвідомлює значення самоконтролю, перевіряє рівень час від часу, зазвичай після застілля. **Через ілюзію відносного благополуччя, що ґрунтується на задовільному самопочутті,**

у багатьох хворих на ЦД 2-го типу медикаментозна терапія розпочинається несвоєчасно.

Слід також пам'ятати про те, що ранкова нормоглікемія не виключає високого рівня HbA_{1c}, тобто саме рівень HbA_{1c} залишається об'єктивним критерієм оцінки ступеня компенсації ЦД. Призначаючи лікування, передусім слід враховувати спосіб життя і режим харчування пацієнта, особливості перебігу і ступінь тяжкості ЦД 2-го типу. Необхідно навчити пацієнта жити з ЦД, мотивувати хворого до схуднення, оскільки навіть помірне зменшення маси тіла (на 5–10 % від початкового) дозволяє істотно знизити глікемію, рівень ліпідів у крові і АТ. Надмірна маса тіла й ожиріння при-таманні абсолютній більшості хворих на ЦД 2-го типу, тому вагоме значення має зниження маси тіла за допомогою низькокалорійного харчування і добре розрахованих фізичних навантажень.

У реальній клінічній практиці понад 60 % хворих на ЦД 2-го типу приймає ПЦЗП. **Уже близько 60 років і сьогодні основою пероральної цукрознижувальної терапії ЦД 2-го типу залишаються ПСС.** Зв'язуючись зі специфічним білком на мембрані β-клітини підшлункової залози, ПСС стимулюють секрецію інсуліну. Препаратам цієї групи також приписують здатність підвищувати чутливість клітин жирової, м'язової, печінкової і деяких інших тканин до дії інсуліну, збільшувати активність деяких ферментів печінки, пришвидшувати транспорт глюкози в скелетних м'язах, пригнічувати розпад жиру та ін.

Доцільність застосування ПСС не підлягає сумніву, оскільки найважливішою ланкою патогенезу ЦД 2-го типу є секреторний дефект β-клітини. У той же час ЦД 2-го типу майже постійно супроводжує інсулінорезистентність, що обумовлює необхідність застосування метформіну. **Отже, якщо у хворого на ЦД 2-го типу збереглася функція секреції інсуліну, ефективною є комбінована терапія ПСС і бігуанідом (метформіном).** На сьогодні інтерес до метформіну різко зріс, що пов'язано з механізмом його дії. Серед основних властивостей метформіну є підвищення чутливості тканин до інсуліну, пригнічення продукції глюкози печінкою і, звичайно, зниження глікемії натще, уповільнення всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті. Метформін має і додаткові ефекти: він позитивно впливає на жировий обмін, показники реології крові, АТ, а також має онкопротективні властивості.

Метформін у комбінації з ПСС інтенсивно використовується клініцистами вже протягом багатьох років. Така комбінована форма терапії дозволяє досягнути зниження дози ПСС. **На думку дослідників, комбінована терапія метформіном і ПСС так само ефективна, як комбінована терапія інсуліном і ПСС або монотерапія інсуліном у пацієнтів із поганим ефектом від попередньої терапії.**

Форма комбінації може бути як вільною, так і фіксованою. Саме отримані під час спостереження відомості про те, що комбінована терапія ПСС і метформіном має істотні переваги перед монотерапією ПСС, сприяли створенню офіційної форми пре-

парату, що містить обидва компоненти у фіксованих дозах. Однак слабкою ланкою такого препарату є вимушене збільшення дози одного з компонентів при необхідності збільшення дози іншого компонента. Так, при збільшенні добової дози метформіну до 2000 мг слід контролювати і добуве збільшення дози ПСС. **У зв'язку з цим важливо враховувати, що цукрознижувальний ефект ПСС найсильніше проявляється при призначенні дози, що дорівнює половині максимальної терапевтичної дози. При цьому слід уникати максимальних добових доз.** Однією з найбільш поширених і доступних фіксованих комбінацій ПСС і метформіну є комбінація глібенкламід і метформіну.

Отже, як раціональний варіант розглядається фіксована комбінація метформіну з ПСС, оскільки вона характеризується найменшим ризиком розвитку гіпоглікемії і найбільш ощадною дією на β-клітини підшлункової залози. Важливо враховувати механізм взаємодії різних класів ПСС із β-клітинами, оскільки до моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу функціональна здатність β-клітин може бути зниженою на 50–70 %. **Завдяки високій афінності до рецепторів бета-клітин найбільш виражений цукрознижувальний ефект серед препаратів ПСС другого покоління має глібенкламід.** Висока цукрознижувальна активність глібенкламіді може стати причиною гіпоглікемічних реакцій і збільшення маси тіла.

При виборі цукрознижувальної терапії важливим критерієм є безпечне досягнення контролю глікемії з додатковими перевагами у вигляді запобігання мікро- і макросудинним ускладненням. Раціональним вважається призначення препарату **Глібомет** для інтенсифікації терапії в пацієнтів, які не досягають компенсації ЦД 2-го типу на тлі монотерапії метформіном або ПСС. Поєднання позитивних властивостей активних речовин — компонентів препарату і додаткові переваги форми фіксованої комбінації дозволяють назвати препарат Глібомет інструментом в арсеналі ендокринологів, що дозволяє ефективно, безпечно й економічно доцільно досягати терапевтичних завдань лікування ЦД 2-го типу.

Перевагою застосування в пацієнтів із ЦД 2-го типу фіксованої комбінації метформіну і глібенкламіді у складі препарату Глібомет є комплексна дія на різні ланки патогенезу захворювання за рахунок різних механізмів дії препаратів, що входять до складу комбінації. Через 3 місяці прийому препарату Глібомет відзначалося зниження рівня глюкози плазми крові натще, постпрандіальної глікемії, показника HbA_{1c}, імунореактивного інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR, поліпшення показників ліпідного профілю, при цьому збільшення маси тіла не спостерігалось (Tosi F. et al., 2003).

Доза препарату і тривалість лікування встановлюються індивідуально. Початкова доза становить 2 таблетки на день під час прийому їжі. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 6 таблеток на добу.

Отже, на сьогодні в арсеналі ендокринолога наявний широкий спектр лікарських препаратів для корек-

ції гіперглікемії з переконливою доказовою базою їх ефективності і безпечності.

У той же час відсутні дослідження, які б дозволили всебічно порівняти всі фармакологічні класи і клінічні завершення (кінцеві результати), особливо це актуально для нових препаратів. Вибір конкретного препарату ускладнюється ще й тому, що більшість протидіабетичних засобів, що призначаються у вигляді монотерапії, характеризуються майже однаковою ефективністю (зниження рівня HbA1c приблизно на 1 %). Результати проведених досліджень також не дозволяють зробити висновки відносно порівняльної ефективності протидіабетичних препаратів щодо зниження загальної смертності, серцево-судинної захворюваності і смертності. Це значно утруднює розробку схем лікування ЦД 2-го типу. Без комплексної оцінки користі і безпечності цукрознижувальних препаратів неможливо реалізувати індивідуальний підхід до лікування хворих на ЦД.

Забезпечення бажаного тривалого контролю глікемії утруднює також прогресуюче погіршення функції β -клітин. Тактика інтенсивного лікування ЦД 1-го і 2-го типу, принципово відмінністю якої є досягнення цільових значень глікемії з використанням усіх існуючих цукрознижувальних препаратів, довела свою безперечну ефективність стосовно зменшення кількості мікросудинних ускладнень ЦД (ретино- і нефропатії).

Актуальним завданням залишається аналіз взаємозв'язку ступеня компенсації вуглеводного обміну з розвитком і прогресуванням макросудинних ускладнень (Kengne A.P. et al., 2011). Жодне проведене дослідження не продемонструвало істотного впливу інтенсивного контролю глікемії на зниження серцево-судинних ризиків, а також на частоту таких кінцевих точок, як загальна смертність і смертність від ССЗ. Доступні на сьогодні відомості мають суперечливий характер. Результати метааналізу даних 13 рандомізованих контрольованих досліджень дозволили авторам дійти висновку, що інтенсивна терапія ЦД не впливала на рівень загальної смертності і смертності від ССЗ, проте асоціювалася зі зменшенням ризику несмертельного ІМ (співвідношення ризиків (BP) 0,85, довірчий інтервал (ДІ) 0,74–0,96, $p < 0,001$) і мікроальбумінурії (BP 0,90, ДІ 0,85–0,96, $p < 0,001$) (Boussageon R. et al., 2011). При цьому на тлі інтенсивної терапії більше ніж удвічі збільшувався ризик тяжкої гіпоглікемії (BP 2,33, ДІ 1,62–3,36, $p < 0,001$).

Великий вибір цукрознижувальних препаратів і можливість їх комбінування збільшують кількість варіантів лікування, унаслідок чого зростає і невизначеність вибору правильного методу. Практикуючі лікарі потребують чіткого керівництва стосовно тактики послідовного управління ЦД.

За сукупністю даних на сьогодні пріоритет слід віддати комбінованій терапії, що дозволяє реалізувати стратегію інтенсивного лікування на більш ранніх етапах хвороби і підвищити можливості своєчасного досягнення цільового довгострокового глікемічного контролю. Фіксована комбінація глібенкламиду і мет-

форміну дозволяє використовувати прості гнучкі схеми терапії, підвищує прихильність хворих до лікування, забезпечує психологічний комфорт і покращує якість життя.

Хотілося б ще раз підкреслити, що, незважаючи на видатні успіхи сучасної фармакології і впровадження в клінічну практику нових груп препаратів, похідні сульфонілсечовини, як і до цього, залишаються затребуваними і не поступаються своїми позиціями.

Список літератури

1. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // РМЖ. Эндокринология. — 2011. — № 27. — С. 1694-1699.
2. Аметов А.С., Козедубова И.В. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных // Болезни сердца и сосудов. — 2007. — № 2. — С. 26-31.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 6-13.
4. Примерный перечень ВОЗ Основных лекарственных средств. 15-й перечень, март 2007. www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf
5. Смирнова Е.Н., Степанова А.В. Комбинированная терапия сахарного диабета: место фиксированных комбинаций // Эндокринология. — 2011. — № 5. — С. 16-20.
6. Чукаева И.И. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 5. — С. 30-34.
7. Bolen S., Feldman L., Vassy J. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 147. — P. 386-399.
8. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F. et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // BMJ. — 2007. — Vol. 335. — P. 497.
9. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // Diabet. Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 389-394.
10. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2545-2559.
11. Homko C.J., Sivan E., Reece A.E. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? // Treat. Endocrinol. — 2004. — Vol. 3. — P. 133-139.
12. Kahler K.H., Rajan M., Rhoads G.G. et al. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration // Diabet. Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1689-1693.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2560-2572.
14. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 20, 3. — CD002966.

15. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 15. — P. 1900-1908.

16. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic

review // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 19. — P. 2070-2080.

17. Shimabukuro M., Higa N., Takasu N. Comparison of the antioxidant and vascular effects of gliclazide and glibenclamide in Type 2 diabetic patients: a randomized crossover study // *J. Diabet. Complicat.* — 2006. — Vol. 20. — P. 179-183.

Отримано 09.04.13 □

Паньків В.І.

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

ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Резюме. Сахарный диабет (СД) 2-го типа ассоциируется не только с гипергликемией, но и с повышенным атерогенным риском. В связи с этим сахароснижающая терапия может быть не только эффективной, но и безопасной относительно развития микро- и макрососудистых осложнений. Для интенсификации гипогликемизирующей терапии у пациентов, которые не достигают компенсации заболевания на монотерапии метформином или производными сульфонилмочевины, рациональной признана комбинация этих двух пероральных сахароснижающих препаратов. Одной из таких комбинаций, которые позволяют эффективно, безопасно и экономически целесообразно решить терапевтические задания лечения СД 2-го типа, рассматривается фиксированная комбинация метформина и глибенкламида (препарат Глибомет). К самым важным преимуществам этой фиксированной комбинации следует отнести низкие дозы каждого лекарственного компонента без утраты противодиабетической эффективности, существенное сокращение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, минимизацию рисков гипогликемических реакций и др. Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина позволяет использовать простые гибкие схемы терапии, повышает комплаентность больных, обеспечивает психологический комфорт и улучшает качество жизни.

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

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

EFFECTIVE AND SAFE GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WHEN USING FIXED COMBINATION OF ORAL HYPOLYCEMIC AGENTS

Summary. Diabetes mellitus (DM) type 2 is associated not only with hyperglycemia, but also with an increased atherogenic risk. Due to this glucose-lowering therapy should be not only effective, but also safe regarding the development of micro- and macrovascular complications. To intensify hypoglycemic therapy in patients who do not achieve disease compensation at monotherapy with metformin or sulfonylureas, combination of these two oral hypoglycemic agents is considered reasonable. One of these combinations, that can effectively, safely and economically feasible to achieve therapeutic objectives of treatment of diabetes mellitus type 2, is considered fixed combination of metformin and glibenclamide (Glibomet). The most important advantages of fixed combinations include low doses of each drug component without loss of anti-diabetic efficacy, a significant decrease in side effects from the gastrointestinal tract, minimizing the risk of hypoglycemic reactions and others. A fixed combination of glibenclamide and metformin allows simple, flexible regimen increases compliance in patients, providing psychological comfort and improves quality of life.

Key words: diabetes mellitus type 2 diabetes, metformin, glibenclamide, a fixed combination.