

Известно, что достижение и поддержание адекватного гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) существенно снижает риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений (нейропатии, ретинопатии и инфаркта миокарда) [1]. Исследование UKPDS продемонстрировало, что интенсивная сахароснижающая терапия уменьшает риск микрососудистых осложнений в среднем на 25%. Анализ данных UKPDS показывает, что на каждый процент снижения гликированного гемоглобина риск развития микрососудистых осложнений снижается на 35%. Кроме того, агрессивный контроль гликемии и артериального давления значительно снижает риск развития инсультов, инфарктов, сердечной недостаточности, микрососудистых осложнений и острой потери зрения у больных СД2.

По сути, СД2 — гетерогенная группа нарушений углеводного обмена. Единая общепринятая теория патогенеза этого заболевания, как и четкий алгоритм лечения больных, отсутствует. Тем не менее основная задача состоит в поддержании уровня глюкозы в крови, близкого к нормальному.

В основе развития СД2 лежит сочетание двух патофизиологических дефектов: генетически детерминированные дисфункция β -клеток островков поджелудочной железы и инсулинорезистентность периферических тканей. Эти дефекты образуют некий порочный круг: чем сильнее выражена инсулинорезистентность, тем больше инсулина вырабатывается β -клетками для ее преодоления, а чем выше концентрация инсулина в крови, тем ниже становится чувствительность к нему периферических тканей. В результате развиваются гипергликемия и манифестный СД. Уже в дебюте СД2 частота сосудистых катастроф возрастает в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [2,3]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют основополагающую роль в развитии артериальной гипертензии, дислипидемии и поздних осложнений диабета (ретинопатия, нейропатия и нефропатия). Кроме того, гиперинсулинемия является независимым фактором риска ИБС. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных с СД2 [4, 5].

Традиционно лечение СД2 начинают с монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины, и

только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин [6]. Такая тактика приводит к тому, что большинство пациентов находится в состоянии декомпенсации, с уровнем HbA1c не ниже 9% [7].

В России более 70% больных СД2 хронически пребывают в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Это связано с тем, что при подборе терапии далеко не всегда учитываются известные звенья патогенеза заболевания, и большинство пациентов обычно получают лишь монотерапию тем или иным пероральным сахароснижающим препаратом (чаще всего производными сульфонилмочевины).

В ходе исследования UKPDS было продемонстрировано также, что через 3 года после установления диагноза СД2 только около 50% больных были в состоянии достичь рекомендуемого уровня HbA1c при использовании монотерапии, а к 9-му году эта цифра составила менее 25% (табл. 1) [8]. Это еще раз подтверждает прогрессирующее течение заболевания со снижением функции β -клеток и ухудшением чувствительности тканей к инсулину на фоне феномена глюкозотоксичности.

Таким образом, лечение СД2 должно начинаться как можно раньше, быть направленным на оба патогенетических звена с целью достижения долгосрочного гликемического контроля, а также учитывать хроническое течение заболевания с прогрессирующим уменьшением массы и функции β -клеток, возраст пациентов и наличие сопутствующих заболеваний.

Обычно при установлении диагноза СД2 лечение начинают с диетотерапии в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни и увеличению физической активности, после чего назначают сахароснижающие препараты. Фармакотерапия больных СД2 представлена препаратами с различным механизмом действия: препараты сульфонилмочевины, бигуаниды,

Таблица 1

Данные UKPDS-34, 1998			
Терапия	% пациентов, достигших HbA1c < 7 % через		
	3 года	6 лет	9 лет
Диета	23	12	11
Препараты сульфонилмочевины	45	28	21
Метформин	44	34	13

глитазоны, прандиальные регуляторы, ингибиторы α -гликозидазы, инсулин.

Контролируемые клинические исследования установили целевые уровни гликемии, позволяющие улучшить долгосрочные исходы СД2. Хотя эти исследования отличались по дизайну, методам коррекции и точкам контроля, в совокупности с эпидемиологическими данными они подтвердили, что достижение целевого уровня гликемии является эффективным способом уменьшения риска микрососудистых и нейропатических осложнений.

Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации, для больных СД2 терапевтической целью является снижение уровня HbA1c до <7%. Для каждого конкретного пациента уровень гликированного гемоглобина должен максимально приближаться к его уровню у здоровых людей (<6%), но при этом должны отсутствовать эпизоды выраженной гипогликемии.

Международная Федерация Диабета Европейского Союза установила необходимость достижения еще меньшего уровня HbA1c – <6,5%; для этого необходимо поддерживать гликемию натощак не выше 5,5 ммоль/л, а через 2 ч после еды – ниже 7,5 ммоль/л.

Последний Консенсус Американской Диабетологической Ассоциации совместно с Европейской Ассоциацией по Изучению Диабета 2006 г. [9] предполагает, что уровень HbA1c >7% должен рассматриваться как призыв к началу или изменению тактики лечения. Поскольку в некоторых случаях добиться снижения уровня гликированного гемоглобина <7% невозможно, необходимо оценить потенциальный риск и пользу интенсификации лечения у каждого конкретного больного, учитывая, в частности, такие факторы, как предполагаемая продолжительность жизни и риск развития гипогликемии. Выбор способов коррекции гипергликемии должен проводиться с учетом эффективности каждого из них в отношении снижения уровня глюкозы крови, негликемической активности, профиля безопасности, переносимости и стоимости.

В соответствии с данным Консенсусом, первым шагом в лечении впервые выявленного СД2 являются мероприятия по изменению образа жизни. Они должны быть направлены на повышение уровня физической активности, снижение массы тела, изменение пищевого поведения. К сожалению, для большинства больных это является непосильной задачей. По этой причине на первом этапе, наряду с изменением образа жизни, авторами консенсуса была признана необходимость назначения метформина. При отсутствии противопоказаний метформин является препаратом первой линии в фармакотерапии СД2.

Целевой уровень гликемии натощак составляет 3,89–7,22 ммоль/л. Показатель постпрандиальной гликемии, определяемый через 90–120 мин после приема пищи, не должен превышать 10 ммоль/л. Соблюдение

Таблица 2

Эффективность разных схем терапии СД2		
Схема лечения	↓ гликемии натощак	↓ HbA1c
Препарат сульфонилмочевины + метформин	~3,6 ммоль/л	~1,7%
Препарат сульфонилмочевины + глитазон	~3,0 ммоль/л	~0,7–1,8%
Препарат сульфонилмочевины + акарбоза	~2,2 ммоль/л	~1,3%
Репаглинид + метформин	~2,2 ммоль/л	~1,4%

этих условий позволяет поддерживать показатель гликированного гемоглобина на целевом уровне.

Если меры, предпринятые по изменению образа жизни вместе с максимально переносимыми дозами метформина не позволяют достичь оптимального контроля гликемии в течение 3–4 мес, то к лечению метформинотерапией необходимо добавлять второй препарат одной из групп (сульфонилмочевина, глитазон или инсулин).

Комбинированная терапия на ранних и последующих этапах заболевания позволяет сохранить адекватный уровень контроля гликемии и предупреждает развитие острых и поздних осложнений заболевания. Кроме того, схемы комбинированного лечения позволяют уменьшить дозу каждого из препаратов и тем самым снизить до минимума их побочные.

Наиболее часто применяемым на практике вариантом комбинированной терапии является сочетание препарата сульфонилмочевины и метформина [10]. Анализ эффективности комбинированной терапии СД2 пероральными сахароснижающими препаратами убедительно продемонстрировал преимущества именно этой комбинации перед другими вариантами (табл. 2).

Однако одновременный прием двух и более противодиабетических средств зачастую является значимым препятствием для достижения адекватного контроля гликемии. Это связано с необходимостью принимать препараты несколько раз в день до и после приема пищи, что обуславливает частые пропуски.

Низкая комплаентность больных СД2 является достаточно серьезной проблемой и, несомненно, ухудшает контроль гликемии. Так, по данным DARTS (Великобритания), доля больных, придерживающихся рекомендованной схемы лечения при монотерапии препаратами СМ составляла 31%, при монотерапии метформинотерапией – 34%, а при комбинации этих препаратов снижалась до 13%. Особенно это касается пожилых пациентов, которые вынуждены принимать и препараты для лечения сопутствующих заболеваний.

Сочетание двух пероральных сахароснижающих препаратов в одной таблетке позволяет не изменять режим приема лекарств. Такие фиксированные комбинации уже используются для лечения других заболева-

ний, например артериальной гипертензии, но до сих пор редко применяются в диабетологии.

Важно, чтобы составляющие обладали не только взаимодополняющим механизмом действия, но и сочетались по фармакокинетическому профилю. Одним из первых таких препаратов стал Глибомет производства компании «Берлин Хеми», содержащий в своем составе фиксированную комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина. Сочетание глибенкламида, стимулирующего секрецию инсулина и метформина, повышающего чувствительность тканей к его действию, обеспечивает воздействие на оба патогенных механизма заболевания. Кроме того, фармакокинетические параметры позволяют применять оба препарата дважды в день.

Метформин пока является единственным из пероральных сахаропонижающих средств, в отношении которого доказано уменьшение риска микро- и микрососудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни больных СД2. Интенсивный контроль гликемии с помощью метформина уменьшает показатели общей смертности больных, а также смертности, связанной с СД и инфарктом миокарда. Кроме того, прием метформина сопровождается снижением веса у больных с избыточной массой тела, улучшением липидного профиля и повышением фибринолитической активности крови [8]. Метформин ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени, усиливает периферическую утилизацию глюкозы (в частности, слизистой оболочкой кишечника, что уменьшает уровень глюкозы в крови, оттекающей от кишечника). Снижается и содержание инсулина в сыворотке у больных с ожирением и СД2.

Единственным препаратом сульфонилмочевины, достоверно снижающим риск развития осложнений диабета, пока является глибенкламид. Интенсивная терапия глибенкламидом в ходе исследования UKPDS 33 позволила снизить риск развития осложнений, связанных с СД, а также любых микрососудистых осложнений по сравнению с группой, получавшей диетотерапию [11].

Глибенкламид связывается рецепторами, расположенными на мембранах β -клеток, изменяя активность К-АТФазы и способствуя закрытию калиевых каналов, что приводит к повышению соотношения АТФ/АДФ в цитоплазме и деполяризации мембраны β -клеток. С другой стороны, это способствует открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, повышению уровня кальция в цитоплазме и стимуляции Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза секреторных гранул в межклеточную жидкость и кровь. Внепанкреатическое действие препарата обусловлено увеличением числа инсулиновых рецепторов и возрастания активности рецепторной тирозинкиназы в инсулинзависимых тканях (жировой и мышечной). Увеличение активности гликогенсинтазы повышает утилизацию глюкозы печенью и мышцами. Малое

содержание глибенкламида в составе комбинированного препарата снижает вероятность развития гипогликемических эпизодов.

Многочисленные работы по использованию фиксированных комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов подтверждают улучшение метаболического контроля по сравнению с монотерапией. Так при использовании комбинации 500 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида в одной таблетке при 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании уровень HbA1c оказался почти на 1% ниже, чем при монотерапии метформином или глибенкламидом [12].

Эффективность и безопасность применения Глибомета в лечении больных СД2 были подтверждены в ряде отечественных исследований. Трехмесячный прием Глибомета пациентами ($n=200$) с неудовлетворительным уровнем компенсации углеводного обмена снижал HbA1c на 1,5% [13]. Препарат оказывал позитивное влияние и на липидный спектр крови. К 12-й неделе лечения было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина и триглицеридов крови. На фоне применения Глибомета не наблюдалось выраженных гипогликемических реакций даже при назначении высоких доз препарата (4 таблетки в сут). Ни у одного из пациентов к концу исследования не отмечалось прибавки массы тела. Высокая эффективность

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от уровня гликемии в начале и конце исследования ($n=60$) при приеме Глибомета		
Гликемия натощак, ммоль/л	Исходно, %	В конце исследования, %
<7,8	5	55
7,8–10,0	30	40
>10,0–15,0	65	5

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от уровня HbA1c в начале и конце исследования ($n=60$) при приеме Глибомета		
HbA1c, %	Исходно, %	В конце исследования, %
<7,5	10	20
7,5–9,0	20	65
>9,0	70	15

Таблица 5

Динамика показателей липидного спектра крови при приеме Глибомета		
Показатель	Исходно	В конце исследования
Общий холестерин (ммоль/л)	6,47±1,2	6,18±1,15
β -липопротеиды	50,75±11,24	47,25±10,63
Триглицериды (ммоль/л)	2,13±0,55	2,02±0,45

действия препарата подтвердилась и в исследовании, проведенном на нашей кафедре (табл. 3–5).

Следует подчеркнуть, что пациенты, принимавшие Глибомет, значительно реже пропускали прием препарата, что связано с необходимостью приема одного, а не двух лекарственных средств в разное время по отношению к приему пищи. Это также может определить эффективность лечения.

Начальная рекомендуемая доза препарата Глибомет составляет 1–2 таблетки в сутки. Препарат принимается во время еды (завтрак и ужин). Подбор дозы препарата следует проводить под контролем уровня гликемии натощак и через 2 ч после приема пищи, а также перед сном.

К сожалению, у многих больных СД2 монотерапия пероральными сахаропонижающими средствами не

способна поддерживать удовлетворительный контроль гликемии, что обуславливает необходимость применения комбинированной терапии. Тем не менее Глибомет воздействует на оба патогенетических механизма заболевания – регулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность периферических тканей к нему. Метформин и глибенкламид обладают сходными фармакокинетическими показателями, что позволяет назначать препарат 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Данное обстоятельство уменьшает вероятность пропуска лекарств и повышает эффективность лечения. Препарат Глибомет позволяет улучшить контроль гликемии, является эффективным и безопасным при лечении СД2 и профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Startton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
2. Fore W.W. Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications. *Med Clin North Am.* 1995 Mar;79(2):287-98.
3. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 1993 Nov;36(11):1175-84
4. Garber A.J. Vascular disease and lipids in diabetes. *Med Clin North Am.* 1998 Jul;82(4):931-48.
5. Yoshino G.; Hirano T.; Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996 Jun;33(1):1-14
6. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Основные принципы терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* 1999. № 1. с. 23-27.
7. Campbell IW. Need for intensive early glycaemia control in patients. with type 2 diabetes. *Br J Cardiol* 2000; 7: 625-631.
8. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.. *JAMA.* 1999 Jun 2;281(21):2005-12
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21
10. Демидова И.Ю. Применение пероральных сахароснижающих средств в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета. *Русский медицинский журнал* 1998. т.6, № 12. с 774-778.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-53.
12. Garber A, Marre M, Blonde L, Allavoine T, Howlett H, Lehert P, Cornes M. Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin-glibenclamide therapy (Glucovance) in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2003 May;5(3):171-9.
13. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Дорофеева Л.Г. Опыт использования комбинированного сахароснижающего препарата глибомет (глибенкламид + метформин) в практике лечения сахарного диабета типа 2. *Фарматека* № 3 – 2006, стр.68-72.