

Подвійна терапія цукрового діабету 2 типу: що додати до метформіну?

За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF-2017), у світі нараховується 425 млн пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та 352 млн осіб із предіабетом. При цьому 90% усіх пацієнтів із діабетом хворіють на ЦД 2 типу; у багатьох із них ще до появи діабетичних симптомів розвиваються макросудинні ускладнення, які асоціюються з високим ризиком інвалідизації та смертності. Вік хворих на ЦД 2 типу переважно становить від 40 до 59 років, отже, випадки ранньої інвалідизації та смертності найбільш поширені серед осіб працездатного віку. Для пацієнтів із ЦД 2 типу вкрай важливим є ретельний глікемічний контроль протягом життя, що забезпечується призначенням адекватної цукрознижувальної терапії. Тому пошук оптимального терапевтичного підходу, який дозволяє досягти цільових рівнів глікемії та підвищити ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу, залишається актуальним завданням сучасної діабетології.

Актуальність і визначення проблеми

ЦД 2 типу – тяжке прогресуюче захворювання, розвиток якого пов'язаний із невпинним зниженням функції β -клітин і секреції інсуліну. Негативний прогноз щодо перебігу хвороби, тривалості та якості життя пацієнтів зумовлено розвитком макро- й мікроваскулярних ускладнень на тлі порушень вуглеводного обміну. При цьому макросудинні ускладнення формуються вже на стадії предіабету, а мікросудинні – з початком гіперглікемії (Haffner S.M. et al., 1990). Результати спостережень, отримані за останні роки, свідчать про пряму кореляцію ураження судин із метаболічними порушеннями на тлі ЦД 2 типу (Mellbin L.G et al., 2010; Paneni F. et al., 2013).

За статистикою у хворих на ЦД 2 типу близько 60% випадків смерті пов'язані з серцево-судинною патологією, 10% – із цереброваскулярними розладами, а загальна смертність вища за таку в популяції в 2,3 разу. У дослідженні ADVANCE (2007) було показано, що при рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 7\%$ його підвищення на 1% сприяє зростанню ризику макросудинних ускладнень на 38%. При цьому основний висновок дослідження полягав у тому, що смертність (насамперед серцево-судинну) у хворих на ЦД 2 типу можна знизити за допомогою терапії сучасними лікарськими засобами, які вже присутні на фармацевтичному ринку більшості країн. У свою чергу, результати британського проспективного мультицентрового дослідження UKPDS продемонстрували, що зниження HbA_{1c} на 1% на початку ЦД 2 типу призводить до зменшення ризику будь-якого ускладнення на 12%, мікроангіопатій – на 25%, інфаркту міокарда – на 16%.

ЦД 2 типу, так само як 1 типу, є захворюванням, яке лягає чималим фінансовим тягарем на плечі не лише родини пацієнтів, але й на усю національну систему охорони здоров'я. До прямих витрат належать лікування діабету та його ускладнень, а також захворювань, асоційованих із ЦД 2 типу (ожиріння, онкопатологія тощо). При цьому на пізніх стадіях лікування прямі витрати зростають. Непрямі витрати передбачають оплату тимчасової непрацездатності і можуть становити більшу частину в кінцевій вартості лікування (за даними Американської діабетичної асоціації – American Diabetes Association (ADA), 2013). Як стверджують експерти IDF, у 2017 р. 12% глобальних витрат системи охорони здоров'я припадали на лікування діабету (переважно серцево-судинних ускладнень). ЦД 2 типу є однією з основних причин розвитку ниркової недостатності – витрати на діаліз для пацієнтів із хронічною хворобою нирок у 2,8 разу вищі в порівнянні з витратами на тих пацієнтів, що не потребували діалізу (IDF Diabetes Atlas Eighth edition, 2017).

У цілому дані щодо поширеності ЦД 2 типу вважаються заниженими: було доведено, що близько 50% хворих не знають про наявність у них діабету, відповідно, не отримують цукрознижувальну терапію, а значить, мають тривалу гіперглікемію, яка спричиняє розвиток судинних ускладнень (Gonzalez-Clemente J.M. et al., 2003). Враховуючи актуальність проблеми, своєчасно розпочате адекватне лікування з досягненням тривалого

глікемічного контролю є основною умовою, за якою вдається затримати або відтермінувати розвиток ускладнень ЦД 2 типу, зменшити економічний тягар хвороби для пацієнтів та підвищити якість їхнього життя.

Менеджмент ЦД 2 типу

Сучасний менеджмент ЦД 2 типу передбачає модифікацію способу життя й фармакотерапію, яка насамперед скерована на досягнення глікемічного контролю в різних категоріях пацієнтів і запобігання судинним ускладненням. Відповідно до чинного консенсусу ADA/EASD (European Association for the Study of Diabetes – Європейська асоціація з вивчення діабету) стрижневими положеннями менеджменту ЦД 2 типу є пацієнт-орієнтований підхід до схем терапії та максимальне залучення пацієнтів до участі в прийнятті клінічних рішень, більша свобода вибору лікарем цукрознижувальних препаратів. При цьому метою фармакотерапії залишається контроль глікемії, критерієм якого є досягнення цільового рівня $HbA_{1c} \leq 7\%$.

Особливістю сучасного підходу до менеджменту ЦД 2 типу є також зменшення проміжку часу, необхідного для оцінки ефективності поточної цукрознижувальної монотерапії та прийняття рішення щодо її інтенсифікації шляхом додавання другого препарату.

Консенсус ADA/EASD підкреслює необхідність своєчасного переведення пацієнта на комбіновану терапію, якщо монотерапія цукрознижувальними препаратами протягом 3 міс не допомогла досягти цільових показників HbA_{1c} . В алгоритмах AACE і ACE (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Американська асоціація клінічних ендокринологів та Американський коледж ендокринології) зазначено, що при вихідному рівні $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ лікування слід починати з комбінації двох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу (Garber A.J. et al., 2018). Додатково перевагою одночасного призначення декількох препаратів із різним механізмом дії є висока ефективність кожного з них в менших дозах, що суттєво знижує ризик розвитку небажаних ефектів.

Фармакотерапія метформіном. Нові дані

Відомо, що препаратом першої лінії та золотим стандартом у лікуванні ЦД 2 типу є препарат групи бігуанідів метформін, механізм дії якого пов'язаний із гальмуванням абсорбції глюкози в кишечнику, пригніченням глюконеогенезу та глікогенолізу в печінці, підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну. Ці ефекти в сукупності сприяють зниженню глікемії натще і запобігають її постапрандіальному підвищенню.

Також встановлено, що метформін накопичується й адсорбується переважно в кишечнику; саме цим пояснювався розвиток небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Проте механізм дії препарату в кишечнику остаточно не вивчено. З розвитком молекулярно-генетичних технологій з'явилися нові дані щодо впливу кишкової мікробіоти

на розвиток метаболічного синдрому і ЦД 2 типу та впливу метформіну на активність генів, які регулюють метаболізм ксенобіотиків, клітинний стрес, енергетичний обмін, передачу сигналів клітинами тощо (Splinder S.R. et al., 2006). Зважаючи на це, зростає актуальність препарату, який впливає на корекцію гіперглікемії та метаболічні порушення шляхом модуляції кишкової мікробіоти.

Сьогодні увагу спеціалістів зосереджено на результатах досліджень, в яких вивчався вплив метформіну на кишкову мікробіоту і метаболізм макроорганізму. У 2014 р. Н. Lee і співавт. досліджували вплив дієтотерапії та метформіну на метаболічні показники у 6-тижневих мишей. Протягом 28 тиж миші отримували дієту з підвищеним вмістом жирів (ПВЖ). У ході дослідження було виявлено, що терапія метформіном сприяє зниженню рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), загального холестерину (ХС), глікемії та інсулінорезистентності тканин без впливу на масу тіла та метаболічні біомаркери, особливо у самок на тлі дієти з ПВЖ.

Результати молекулярно-генетичного дослідження, проведеного 2016 року J. de la Cuesta-Zuluaga і співавт., показали, що метформін позитивно впливає на метаболізм глюкози опосередковано, через модифікацію кишкової мікробіоти. У процесі дослідження, після секвенування гена 16S рРНК, було виявлено асоціацію між ЦД 2 типу і складом мікробіоти кишечника, модифікованим на тлі терапії метформіном.

У 2017 р. Н. Wu і співавт. провели перше подвійне сліпе рандомізоване дослідження впливу метформіну на кишкову мікробіоту в пацієнтів із ЦД 2 типу. Метагеномний аналіз за допомогою секвенування геному 16S рРНК показав, що терапія метформіном значуще покращує якісний і кількісний склад мікробіоти у хворих, достовірно ($p \leq 0,05$) знижує рівні HbA_{1c} , глікемії натще, гамма-глутамілтрансферази та збільшує рівень ЛПВЩ.

Тому метформін зберігає свої позиції в якості оптимального засобу стартової терапії в схемах лікування ЦД 2 типу. В оновленому консенсусі ADA/EASD підкреслено необхідність зменшення обмежень щодо застосування препарату в пацієнтів зі стабільним хронічним захворюванням нирок легкого та середнього ступеня тяжкості. Ключове місце метформіну в алгоритмі лікування також зумовлено високим профілем безпеки, відсутністю впливу на збільшення маси тіла, а також сприятливими фармакоеконічними аспектами.

Подвійна фармакотерапія. Що додати до метформіну?

Отже, відповідно до алгоритмів AACE/ACE та ADA/EASD інтенсифікацію цукрознижувальної терапії слід впроваджувати кожні 3 місяці. Проте в реальній клінічній практиці спостерігається тенденція відтермінування інтенсифікації терапії навіть у пацієнтів із декомпенсованим діабетом, а поетапний підхід до лікування часто супроводжується тривалими періодами неконтрольованої гіперглікемії. Так, середній час монотерапії в пацієнтів із рівнем $HbA_{1c} \geq 8\%$ триває 1,6 року. Ретроспективний аналіз бази даних UK Clinical Practice Research (Дослідження клінічної практики, Велика Британія) Datalink за 2000-2012 рр. показав, що відтермінована на 6 міс інтенсифікація терапії через 5 років призвела до підвищення серцево-судинної захворюваності на 20%.

Оскільки ЦД 2 типу є складним прогресуючим захворюванням, раннє призначення комбінованої терапії, що впливає на різні ланки патогенезу, сприяє досягненню оптимального для кожного пацієнта глікемічного контролю без збільшення ризику небажаних ефектів. За наявності великого арсеналу сучасних цукрознижувальних препаратів для клініцистів

проблема вибору полягає в призначенні ефективного й безпечного (стосовно ризику гіпоглікемії, серцево-судинної смертності, збільшення маси тіла тощо) препарату. При цьому встановлено, що використання двох або трьох препаратів і складних схем цукрознижувальної терапії суттєво знижують комплаєнс. Так, за результатами дослідження DARTS лише 30% пацієнтів чітко дотримувалися монотерапії та менш як 13% – терапії за допомогою більшої кількості препаратів, що застосовувалися одночасно (Morris A.D. et al., 2002). Це пояснює появу фіксованих комбінацій цукрознижувальних препаратів.

Найбільш поширеним варіантом є комбінація метформіну та препаратів сульфонілсечовини (ПСС) через їх доведені ефективність, безпеку та відносно невисоку вартість (Holman R.R. et al., 2008). Свого часу R.A. DeFronzo і співавт. (1999) довели, що комбінація метформіну з ПСС впливає на ключові патогенетичні механізми розвитку ЦД 2 типу: резистентність до інсуліну та інсулінову недостатність. ПСС, які стимулюють секрецію інсуліну, у разі додавання їх до метформіну додатково знижували рівень HbA_{1c} на 0,8% (McIntosh B. et al., 2011).

Результати досліджень продемонстрували, що комбінація метформіну з ПСС виявилася найекономічнішим варіантом цукрознижувальної терапії порівняно з поєднанням з інгібіторами дипептидилпептидази-4, агоністами глюкагоноподібного пептиду-1, інсуліном, тіазолідіном тощо. Крім того, додавання ПСС до метформіну асоціювалося з найтривалішою незалежністю від інсуліну; відповідно, цей варіант терапії може бути оптимальним у тих пацієнтів, які відмовляються переходити на інсулін (Klarenbach S. et al., 2011; Zhang Y. et al., 2014).

Однією з раціональних сучасних фіксованих комбінацій є метформін із глібенкламідом, оскільки ці препарати впливають одночасно на регуляцію секреції інсуліну та підвищення до нього чутливості периферичних тканин. Зокрема, глібенкламід зв'язується з рецепторами мембран β -клітин, змінюючи активність К-АТФ-ази із закриттям калієвих каналів

і відкриттям кальцієвих зі стимуляцією Ca^{2+} -залежного екзоцитозу секреторних гранул у міжклітинну рідину та кров. Дія препарату поза підшлунковою залозою полягає в збільшенні числа інсулінових рецепторів та активності рецепторної тирозинкінази в інсулінзалежних тканинах (м'язева, жирова), а збільшення активності глікогенсинтетази підвищує утилізацію глюкози печінкою і м'язами. Таким чином, поєднання метформіну з глібенкламідом є патогенетично виправданим та обгрунтованим.

Раніше було доведено, що менші дози активних речовин у фіксованій комбінації метформіну з глібенкламідом більше знижують рівень HbA_{1c} , ніж одночасне призначення метформіну з глібенкламідом, глімепіридом або гліклазидом у вигляді роздільної комбінації. Фіксована комбінація забезпечує додаткові переваги: нейтральний вплив на масу тіла, низький ризик гіпоглікемії, що асоційовані з глібенкламідом, шлунково-кишкових розладів, зумовлених метформіном, можливість титрування дози й відтермінування потрібної терапії (Hermann L.S. et al., 1994; Duckworth W. et al., 2003; Blonde L. et al., 2003; Lim P.C. et al., 2012). Разом із тим фіксована комбінація, що містить 2 активні діючі речовини в одній таблетці, зручна для застосування, знижує навантаження щодо кількості таблеток на один прийом, а значить – підвищує комплаєнс пацієнтів (Cheong C. et al., 2008; Scherthaner G. et al., 2010). Покращити комплаєнс також дозволяє більш доступна вартість фіксованих доз метформіну й глібенкламідів в одній таблетці порівняно з подвійною терапією незалежно від того, використовується оригінальний препарат чи дженерик (Cheong C. et al., 2008).

В Україні сучасна фіксована комбінація метформіну з глібенкламідом представлена препаратом Глібомет® (Berlin-Chemie AG). Одна таблетка містить оптимальні дози активних речовин (2,5 мг глібенкламідів та 400 мг метформіну). Глібенкламід стимулює синтез ендogenous інсуліну, а метформін має прямий вплив на зниження глюконеогенезу; ці ефекти дають змогу зменшити в одній таблетці вміст кожного

компоненту, що сприяє більшій безпеці та зниженню частоти небажаних ефектів.

Висновки

- Сучасний менеджмент ЦД 2 типу передбачає своєчасну інтенсифікацію терапії.
- Призначення цукрознижувальної терапії передбачає пацієнт-орієнтований підхід у виборі як препарату, так і цільових значень глікемічного контролю.
- Метформін є препаратом першої лінії для монотерапії за відсутності протипоказань.
- У разі неефективності монотерапії застосовують більш ранне призначення комбінованого лікування; сучасні фіксовані комбінації цукрознижувальних препаратів суттєво підвищують ефективність терапії та комплаєнс.
- У рутинній клінічній практиці однією з найбільш раціональних вважається фіксована комбінація метформіну з глібенкламідом (Глібомет®), яка містить активні речовини в оптимальних дозах в одній таблетці.
- Активні речовини препарату Глібомет® мають подібні фармакокінетичні показники, що дозволяє призначати препарат 2 рази на день (під час сніданку та вечері). Завдяки цьому, а також зручності застосування фіксованої комбінації в одній таблетці зменшується вірогідність пропуску прийому препарату, підвищується ефективність терапії та комплаєнс.
- Глібомет® використовується в будь-якій когорті пацієнтів із ЦД 2 типу в разі недостатньої ефективності дієтотерапії та монотерапії препаратами ПСС або бігуанідів з урахуванням індивідуальних особливостей (вік, наявність коморбідних станів, ризику розвитку гіпоглікемії та тяжких судинних ускладнень).
- Сприятливі фармакоеконімічні аспекти препарату Глібомет® є додатковою перевагою в разі необхідності інтенсифікації цукрознижувальної терапії.

Підготувала **Наталія Позднякова**

3

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів — **14 AMA PRA Category 1 Credits™**, **10 балами** (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.



Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів **AMA PRA Category 1 credit™**. Siyemi Learning акредитована ACCME організувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com



Асоціація
Ендокринологів
України

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

13-14 вересня 2018
м. Львів



EndSchool

Глібомет®

глібенкламід 2,5 мг + метформін 400 мг

Кому?

— Хворим на ЦД 2 типу¹

Коли?

— При недостатній ефективності дієтотерапії або дієтотерапії із застосуванням препаратів сульфонілсечовини або бігуанідів¹

Як?

— Початкова доза становить 2 таблетки на добу, які слід приймати під час основного прийому їжі. Максимальна добова доза – 6 таблеток¹

ГЛІБОМЕТ®

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 400 мг та глібенкламід 2,5 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Показання. Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет – ІНЦД) при недостатній ефективності дієтотерапії або дієтотерапії із застосуванням препаратів сульфонілсечовини або бігуанідів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої діючої речовини (глібенкламід, метформін) чи до будь-якої з допоміжних речовин, чи до інших похідних препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів, сульфамідних діуретиків та пробенециду, оскільки можливі перехресні реакції; - повна неефективність лікування глібенкламідом при цукровому діабеті II типу; гестаційний цукровий діабет; цукровий діабет I типу (інсулінозалежний); гострий метаболічний ацидоз будь-якого типу (такий як лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз, діабетична кома та прекома) та ін.

Спосіб застосування та дози. Дозу визначає лікар для кожного пацієнта строго індивідуально і відповідно до результатів лабораторних аналізів (глікемія, HbA1c).

Як правило, початкова доза становить 2 таблетки на добу, яку слід приймати під час їди. Максимальна рекомендована добова доза препарату Глібомет® становить 6 таблеток.

Діти. Лікарський засіб протипоказано застосовувати дітям.

Побічні реакції. Найбільш частими побічними реакціями на початку лікування є симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, діарея, болі в животі, відсутність апетиту. У більшості випадків ці симптоми слабшають при продовженні лікування. При поступовому збільшенні дози переносимість препарату з боку шлунково-кишкового тракту поліпшується. Можливий розвиток короточасних порушень зору на початку лікування внаслідок гіпоглікемії.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Препарат Глібомет® містить глібенкламід – сульфонілсечовину другого покоління, який у низьких дозах впливає на кінетику продукування інсуліну протягом не дуже тривалого періоду часу та повторно після кожного прийому, та метформін – бігуанід, який стимулює периферичну чутливість тканини до дії інсуліну (підвищення зв'язування інсуліну з рецепторами, посилення ефекту на пострецепторному рівні), регулює всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічує глюконеогенез та відновлює ліпідний обмін, зменшує надмірну вагу тіла у хворих на цукровий діабет з надмірною масою тіла, а також зменшує адгезивність тромбоцитів та чинить фібринолітичну дію; усі ці ефекти пов'язані з покращеною переносимістю, простотою застосування та зниженням ризику лактацидемії порівняно з іншими бігуанідами.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Верг, 125, 12489 Берлін, Німеччина; А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Віа Кампо ді Піле, 67100 П'Аквіла (АК), Італія; Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Глібомет, затвердженої наказом МОЗ України №553 від 27.03.2018 Р.л. №UA/7166/01/01

1. Інструкція для медичного застосування препарату Глібомет®

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Glib_01-2018_V1_Press. Матеріал затверджено: 16.04.2018

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**