Комбинированная терапия препаратом Глибомет больных сахарным диабетом типа 2

О.Е. Соловьева, В.А. Горелышева, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием. Согласно современным представлениям, в основе его патогенеза лежат два генетических дефекта – инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина [1]. Оба эти дефекта развиваются под действием различных факторов внешней среды и имеют генетическую основу. Обнаружены мутации генов, ответственных как за различные нарушения в секреции инсулина, так и за снижение чувствительности периферических тканей к инсулину [2]. По результатам UKPDS, монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами через 3 года от начала лечения была эффективной только у 50% больных, а через 9 лет лишь у 25%. Был сделан важный вывод о необходимости и целесообразности начала комбинированной терапии уже на первом году лечения СД типа 2 [3]. Комбинированная терапия с помощью препаратов разнонаправленного действия (сочетание секретогенов и препаратов, улучшающих чувствительность периферических тканей к инсулину) оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией.

Одним из перспективных направлений в лечении СД типа 2 является использование готовых фармацевтических форм, имеющих в своем составе сочетание двух разных сахароснижающих препаратов. Одним из подобных препаратов является Глибомет (фирма "Берлин Хеми").

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости препарата Глибомет у больных СД типа 2. Глибомет представляет собой фиксированную комбинацию двух препаратов, состоящую из 2,5 мг глибенкламида и 250 мг метформина гидрохлорида в одной таблетке.

В исследование были включены 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин) с СД 2 в возрасте от 42 лет до 71 года. Средний возраст пациентов составил 55,2±5,4 лет, длительность СД от 3 мес. до 10 лет (в среднем 6,3±4,0 года). Индекс массы тела – 31,4±5,4 кг/м^2.

Из сопутствующих заболеваний у 8 пациентов была гипертоническая болезнь (ГБ I и II ст.), из них 4 пациента страдали ИБС, у 6 пациентов СД развился на фоне избыточной массы тела (ИМТ >30 кг/м^2).

До перевода на Глибомет на монотерапии производными сульфонилмочевины было 8 пациентов (6 получали глибенкламид в суточной дозе 15 мг, 1 – гликлазид 240 мг/сут и 1 пациент – глимепирид 6 мг/сут). Комбинированную терапию производными сульфонилмочевины с метформином получали 6 пациентов (глибенкламид 15 мг/сут и метформин 1000 мг/сут – 4; глимепирид 6 мг/сут и метформин 1000 мг/сут – 2). Без лечения – 1 больной.

Большинство пациентов в качестве сопутствующей терапии получали антигипертензивные препараты и препараты, улучшающие метаболизм миокарда. Запрещался прием любых (кроме исследуемого) гипогликемизирующих препаратов, антикоагулянтов, противоэпилептических препаратов, оральных кортикостероидов. Аллергических реакций на лекарственные препараты у больных обследованной группы в анамнезе не было.

Схема назначения препарата: включает вначале однократный прием 1 таблетки в день во время еды с постепенным пошаговым подбором дозы. Оптимальной дозировкой считается двухразовый прием 1 таблетки. В нашем исследовании мы были вынуждены отступить от этого стандарта, поскольку на момент включения в исследование у большинства пациентов имелась вторичная резистентность к пероральным препаратам, незначенным в максимальных терапевтических дозах. Начальная суточная доза составила 2 таблетки в день, по 1 утром и вечером во время еды. Максимальная суточная доза составила 4 таблетки – по 2 таблетки 2 раза в день. Продолжительность приема препарата составила 12 нед. Контрольные визиты проводились на 5-й и 12-й неделе исследования.

Были выполнены следующие лабораторные тесты: оценка гликемии натощак и в течение суток (4 измерения в день в начале исследования, через 5 и 12 нед. лечения), уровень гликированного гемоглобина (на первом и последнем визите), биохимический анализ крови: креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, общий холестерин, триглицериды, общий белок, общий билирубин, коагулограмма (на первом и последнем визите).

Оценка переносимости и безопасности препарата проводилась на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений и побочных реакций. Критерии оценки переносимости включали частоту гипогликемических состояний, динамику побочных действий препарата.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде M±m, различие считали статистически достоверным при вероятности нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты

В начале исследования все пациенты, независимо от проводимого ранее лечения, находились в стадии декомпенсации углеводного обмена. Уровень HbA1c колебался от 8,0 до 13,4% (9,7±1,6%).

Из анализа полученных данных можно сделать вывод, что это лечение было неэффективным. После назначения Глибомета компенсация углеводного обмена (HbA1c < 7%) к концу 12 нед. достигнута у 8 пациентов (53,3%), у 7 пациентов (46,7%) была достигнута субкомпенсация (HbA1c – от 7 до 8%). На фоне проводимого лечения гликемия натощак (ГН) достоверно снизилась уже на 5-й неделе приема препарата и продолжала снижаться на 12-й неделе по отношению к исходным данным ($p<0,05$). Достоверно снизился уровень среднесуточной гликемии (табл. 1).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных СД 2 до и после лечения Глибометом

Показатель	Период лечения		
	исходно	через 5 нед.	через 12 нед.
Гликемия натощак, ммоль/л	10,3±2,0	8,0±1,0	7,1±0,8
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	10,5±1,6	7,3±1,2	6,9±1,2
HbA1c, %	9,7±1,6		6,9±0,4

В начале исследования у большинства пациентов наблюдалась дислипидемия: гиперхолестеринемия (общий ХС > 5,2 ммоль/л) обнаружена у 12 пациентов (80%), при этом уровень общего ХС у 11 пациентов (73,3%) превышал 6,0 ммоль/л; гипертриглицеридемия (ТГ > 2,0 ммоль/л) – у 6 пациентов (40%).

В конце исследования улучшение липидограммы наблюдалось у 60% пациентов. В конце исследования отмечено снижение уровня общего ХС. У большинства пациентов (75,1 %) уровень общего ХС не превышал нормальных значений, несмотря на то, что достоверного снижения уровня ХС получено не было ($p = 0,08$). Уровень ТГ снизился по сравнению с исходными данными и у 60% пациентов достиг нормальных значений, однако снижение средних величин было недостоверным. Таким образом, выявлена тенденция к улучшению картины липидного спектра, что могло быть опосредовано нормализацией показателей углеводного обмена.

Не было отмечено изменений биохимических показателей при приеме Глибомета. Положительным результатом исследования стало отсутствие выраженных гипогликемических реакций при применении Глибомета, даже при назначении препарата в достаточно высоких суточных дозах (4 таблетки). Не было зафиксировано серьезных гипогликемических реакций. Это объясняется тем фактом, что за счет комбинации глибенкламида и метформина, но в меньших дозах, сахароснижающий эффект бывает, с одной стороны, достаточным, с другой стороны, – более мягким. Одновременное воздействие на оба звена в патогенезе СД типа 2 позволяет обеспечить хороший и всесторонний метаболический контроль с помощью одного препарата.

В нашем исследовании ни у одного пациента не отмечено существенной прибавки массы тела.

Аллергии и других побочных реакций при применении препарата зарегистрировано не было.

В свете сегодняшних представлений о значении основных факторов риска развития сосудистых осложнений сахарного диабета – гипергликемии, гиперлипидемии, гипертонии, меняется взгляд на стратегию терапии СД типа 2. Целевые значения, например, уровня гликемии, известны: натощак в капилярной крови – не более 5,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – не более 7,5 ммоль/л и HbA1c – не более 6,5 ммоль/л [4]. Предвидя возражения, что такие цифры не могут быть достигнуты у большинства больных СД типа 2 по многим причинам, необходимо уточнить, что критерии компенсации следует избирать для каждого пациента индивидуально, исходя из реальных возможностей. Однако это не означает, что врач может позволить себе недостаточно активную терапию у людей пожилого возраста. Существуют две стратегии терапии СД 2 на ранних этапах болезни. Традиционная, или консервативная, стратегия позволяет ликвидировать острые симптомы диабета, при этом степень компенсации не предотвращает развитие микро- и макрососудистых осложнений. Интенсивная стратегия предусматривает необходимость достижения нормогликемии на первом году заболевания и поддержание этой компенсации в дальнейшем, что является главной профилактикой развития поздних сосудистых осложнений.

Препаратом выбора для проведения интенсивной терапии СД 2 может являться новый комбинированный препарат Глибомет. Во-первых, одновременное воздействие на оба звена патогенеза позволяет уже на ранних этапах болезни достичь высокой компенсации углеводного обмена меньшими дозами сахароснижающих средств. Низкий риск гипогликемий и отсутствие прибавки массы тела позволяет применять данный препарат в любых возрастных группа.

Выводы

1. При переводе больных СД типа 2 с лечения различными пероральными препаратами на Глибомет отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c, глюкозы натощак и среднесуточной гликемии.

2. При лечении пациентов препаратом комбинированного действия Глибомет не отмечено прибавки массы тела и серьезных гипогликемических реакций.

3. Глибомет является препаратом выбора для проведения интенсивной стратегии лечения больных СД типа 2, особенно в первые годы заболевания.

Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М. «Берег», 1998.
2. Ferrannini E. Endocrine Reviews 1998 19(4):477-490.
3. Campbell I.W. The British Jornal of Cardioligy. 2000 Vol. 7.issue 10/ (Oct) H6625-631.
4. Guidelines fore Diabetes Care. Diabetic Medicine. 1999. Vol. 16 (September)