

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И БУДУЩИЕ РАБОТЫ

Данная работа была ретроспективной проверкой обычного лечения и наблюдения за больными определенного региона и продемонстрировала результаты стандартного ведения больных с АГ. В будущих проспективных исследованиях целесообразно стандартизировать роль различных факторов — возраста, пола, длительности существования АГ, влияющих сопутствующих заболеваний. При этом целесообразно стратифицировать пациентов для назначения различных антигипертензивных препаратов. Представляется также интересным сравнить наши данные с результатами иных исследований, выполненных в условиях обычной клинической практики, чтобы определить перспективы будущих исследований.

Благодарность. Автор выражает благодарность Т. Holden (thisisis.co.uk) за помощь в проведении исследования и написании данной статьи, а также всем сотрудникам и врачам клиники Виллидж Грин (Wallsend) за поддержку при проведении исследования.

Литература

1. Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension // Ann. Pharmacother. — 2007; 41: 465–473.
2. Brown N., Vaughan D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // Circulation. — 1998; 97: 1411–1420.
3. EPIC GP Research Database, Encyclopaedia of Clinical Practice, 1996.
4. McClellan K., Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension // Drugs. — 2000; 60: 1123–1140.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline — CG34 Hypertension (2006). Full guideline (the new recommendations and the evidence they are based on). <http://guidance.nice.org.uk/CG34/> (last accessed 25 October 2007.)
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline - CG18 Hypertension (2004). Full guideline (preceding recommendations and the evidence they are based on). <http://guidance.nice.org.uk/cg18> (last accessed 25 October 2007.)
7. Office of National Statistics. Census (London) 2001.
8. Pedrinelli R., Dellomo G., Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. — 2001; 15: 455–461.

EVIDENCE FOR VARYING TOLERABILITY OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS OF THE SAME CLASS**V. Bagir***The Village Green Surgery*

Since the main objective of therapy with antihypertensive agents is to ensure their long-term continuous use, their tolerability is an important priority. The prescribing patterns of antihypertensive drugs were clinically tested among 10297 patients in general clinical practice of a region. A retrospective check by studying the computer and clinical records of the patients was made to define a complete spectrum of prescribed antihypertensive drugs and to further study their tolerability. Patients were selected applying the computer search system READ; hypertensive patients were selected using the arterial hypertension code (G2). The study enrolled the patients to whom any antihypertensive drug had been repeatedly prescribed and later on the drug had been used for 18 months. The rate for discontinuation of the drug due to the occurrence of adverse reactions as an indicator of its tolerability was estimated.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium channel blockers, lercanidipine, tolerability.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СД2

Т. Никонова, кандидат медицинских наук,
Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

При установлении диагноза сахарного диабета типа 2 наряду с рекомендациями изменить образ жизни назначают метформин. Однако применение его в монотерапии у большинства пациентов не обеспечивает долгосрочного контроля гликемии. Уникальное свойство метформина — возможность комбинировать его с любым известным сахароснижающим средством; при этом обеспечивается дополнительное снижение уровня гликированного гемоглобина.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, метформин, Глюкованс.

Согласно алгоритму ADA/EASD (2008), рекомендованному для лечения больных сахарным диабетом типа 2 (СД2), при установлении диагноза наряду с рекомендациями по изменению образа жизни должен быть назначен метформин (при отсутствии специфических противопоказаний). Таким образом, метформин является препаратом первого выбора при монотерапии СД2 [14]. Кроме того, согласно результатам UKPDS (в исследовании применялся оригинальный метформин — Глюкофаж). Этот препарат имеет безусловные кардиоваскулярные преимущества, особенно у пациентов с избыточной массой тела. Как известно, монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) влияет только на одно из звеньев патогенеза СД2 и у большинства пациентов не обеспечивает долгосрочного контроля гликемии. По результатам UKPDS, монотерапия ПССП уже через 3 года от начала лечения эффективна только у 50%, а через 9 лет — лишь у 25% пациентов. Ухудшение гликемического контроля, как правило, коррелирует с прогрессирующим снижением функции β-клеток. Раннее назначение комбинированной терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск развития осложнений СД. Уникальным свойством Глюкофажа (метформина) является возможность комбинировать его с любым известным ПССП, при этом обеспечивается дополнительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Использование комбинации Глюкофажа (метформина) с глибенкламидом или репаглинидом в среднем приводит к снижению уровня HbA1c на 1,2% [15, 16], с глипепиридом и глипизидом — на 0,7% [5, 9], с тиазолидинонами: пиоглитазоном и росиглитазоном — на 0,6 и 0,8% соответственно [8, 10], с акарбозой — на 0,6% [17].

Современные подходы к фармакотерапии СД2 позволяют сосредоточить внимание на 2 ключевых аспектах гипергликемии — инсулинсекреторной дисфункции и резистентности к инсулину. Сочетание препаратов с различными механизмами действия улучшает долгосрочный гликемический контроль и дает ряд дополнительных преимуществ. Эффективно применение метформина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. При этом важной целью считают упрощение схемы сахароснижающей

терапии. Глюкованс — современный комбинированный препарат, обеспечивающий патогенетический подход к лечению СД2; это — сбалансированная комбинация метформина (500 мг) и глибенкламида (2,5 или 5 мг) в одной таблетке. Это единственный комбинированный препарат, в котором глибенкламид представлен в виде микронизированной формы. Технология производства Глюкованса уникальна: глибенкламид в виде частиц строго определенного размера равномерно распределен в растворимом матриксе метформина [7].

Микронизированные формы глибенкламида характеризуются значительно лучшей биодоступностью, при их использовании пик концентрации активного препарата в плазме крови наступает раньше, чем у немикронизированных форм. При приеме Глюкованса эти особенности позволяют добиться более эффективного контроля концентрации глюкозы в плазме крови после еды и снижения уровня HbA1c по сравнению с таковым при монотерапии его компонентами. Микронизированная форма глибенкламида в составе Глюкованса обеспечивает безопасность препарата при высокой его эффективности [13]. Препарат оказывает меньшее воздействие на β -клетки, не повышает концентрацию инсулина в плазме крови натощак и снижает риск развития гипогликемии.

Быстрое всасывание глибенкламида согласуется во времени с изменениями постпрандиальной гликемии, поэтому Глюкованс следует принимать во время еды. Глюкованс сравнивали с современными средствами монотерапии в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с двойным слепым контролем и параллельным участием групп больных. В 4 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях сравнивали Глюкованс с монотерапией метформинном и глибенкламидом [1, 11, 12, 15]. В исследовании включали пациентов, страдающих СД2 и не достигающих целевых показателей контроля гликемии, несмотря на диету, физические упражнения, применение метформина или по крайней мере половины максимальной дозы сульфонилмочевины (в этом исследовании 65% больных ранее получали глибенкламид).

Суммарно в 4 исследованиях участвовали 2342 больных. Наилучшие результаты были достигнуты в группах больных, принимавших Глюкованс. Последний обеспечивал более значительное снижение концентрации HbA1c и глюкозы в плазме крови натощак. Причем это преимущество достигалось при меньших средних суточных дозах метформина и глибенкламида, чем при применении указанных препаратов в отдельности.

В 52-недельном дополнительном исследовании с участием больных, ранее получавших препараты производных сульфонилмочевины, средний уровень HbA1c уменьшился с 9,4 до 7,4% [2]. Кроме того, в этом исследовании получены данные, позволяющие назначать Глюкованс 500/5 мг больным, нуждающимся в высоких дозах препарата, для достижения оптимальных показателей гликемии. В этом исследовании дозу Глюкованса сначала повышали до 4 таблеток в день (суточная доза метформина/глибенкламида — 2000/10 или 2000/20 мг). Через 26 нед лечения больным с концентрацией HbA1c >7% дозу Глюкованса увеличивали до 2000/20 мг (по 500/5 мг 4 раза в день) либо до 2500/20 мг (500/5 мг 3 раза в день + 500/2,5 мг 2 раза в день).

Из 188 пациентов, исходно получавших таблетки 500/2,5 мг, 85 больным потребовался переход на прием таб-

леток 500/5 мг/сут. В фазе лечения с двойным слепым контролем концентрация HbA1c у этих больных снизилась с 8,4 до 8,2%, а при применении таблеток Глюкованса 500/2,5 мг (до 4 раз в день) она уменьшилась еще на 0,3%. Дальнейшее повышение дозы Глюкованса с использованием дозы 500/5 мг сопровождалось дополнительным снижением концентрации HbA1c на 0,5%. Таким образом, при неэффективности дозы Глюкованса 500/2,5 мг прием его в дозе 500/5 мг помогает достичь оптимального контроля гликемии.

В нескольких ретроспективных исследованиях оценен эффект перевода больных с комбинированного применения метформина и глибенкламида на Глюкованс. В одном из них проанализированы данные о 72 больных, получавших комбинацию метформина и глибенкламида, по крайней мере, в течение 6 мес до даты анализа, а затем получавших Глюкованс в суточной дозе до 2000/20 мг в среднем в течение 196 дней [7].

В результате приема Глюкованса концентрация HbA1c снизилась в целом по группе на 0,6%, а среди больных с исходным уровнем HbA1c >8% — на 1,3%. После перевода больных на Глюкованс средняя суточная доза метформина у них достоверно увеличилась ($p=0,02$), а доза глибенкламида уменьшилась ($p=0,007$).

Более высокая эффективность Глюкованса по сравнению с комбинацией метформина и глибенкламида может быть обусловлена лучшей комплаентностью и более быстрым всасыванием глибенкламида в уникальной структуре Глюкованса. Больные СД2 часто принимают одновременно несколько лекарств. Комбинация препаратов в одной таблетке упрощает схему пероральной сахароснижающей терапии и обеспечивает хорошую приверженность больных назначенному лечению.

Основным показанием к назначению Глюкованса остается СД2 у взрослых при неэффективности предшествующей терапии метформинном и(или) глибенкламидом. Противопоказания к назначению Глюкованса складываются из известных противопоказаний к назначению метформина и глибенкламида.

Глюкованс следует принимать во время еды. При неэффективности монотерапии с использованием оптимальной дозы метформина (как правило, 2000 мг/сут) больных переводят на Глюкованс (по 1 таблетке 500/2,5 мг в сутки), затем дозу препарата повышают. При переводе с комбинированного приема метформина и препарата сульфонилмочевины на Глюкованс его начальная суточная доза составляет 1–2 таблетки по 500/2,5 мг с последующим титрованием. При этом начальная доза глибенкламида в Глюковансе не должна превышать ранее применявшейся дозы сульфонилмочевины. Максимальная суточная доза Глюкованса составляет 4 таблетки по 500/5 мг (т.е. 2000/20 мг). При переходе с Глюкованса 500/2,5 мг на Глюкованс 500/5 мг последний начинают применять с дозы, не превышавшей ранее применявшуюся дозу глибенкламида, а затем ее постепенно (по мере необходимости) увеличивают.

Таким образом, Глюкованс — современный уникальный препарат, влияющий на 2 основных патофизиологических звена патогенеза СД2. Это единственный комбинированный препарат, в состав которого входят микронизированная форма глибенкламида. Выбор дозировок дает возможность титрования доз. Глюкованс высокоэффективен в малых дозах, а удобный прием препарата обеспечивает хорошую комплаентность пациентов.

Из всех ПССП на главный фактор патогенеза СД2 – инсулинорезистентность – влияют только 2 группы препаратов: метформин и тиазолидиндионы.

Антигипергликемическое действие метформина обусловлено несколькими механизмами:

- улучшением периферической утилизации глюкозы тканями путем повышения активности транспортеров глюкозы;
- снижением глюконеогенеза и продукции глюкозы печенью;
- задержкой интестинальной абсорбции глюкозы.

Тиазолидиндионы – это группа препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину за счет действия на ядерные рецепторы PPAR γ . Метформин и тиазолидиндионы действуют разными механизмами, но каждый из них, снижая инсулинорезистентность и не влияя на секрецию инсулина, приводит к снижению гипергликемии. Фиксированная комбинация росиглитазона и метформина представлена в виде препарата авандамет. В ряде исследований показано, что комбинация метформина и тиазолидиндионов улучшает гликемический контроль, восстанавливает чувствительность клеток к инсулину и улучшает функцию β -клеток.

В обсервационном исследовании [5] изучалась эффективность терапии росиглитазоном в добавление к метформину. В исследовании принимали участие 11 тыс. пациентов с СД2, избыточной массой тела (ИМТ – в среднем 29,3 кг/м²) и уровнем HbA1c >7%, получавшие лечение метформин в суточной дозе от 500 до 2550 мг. Всем больным был назначен росиглитазона малеат в начальной суточной дозе 4 мг с последующим (по мере необходимости) увели-

чением дозы. По окончании 6 мес наблюдения 71% больных не потребовалось увеличение дозы росиглитазона, 87% пациентов продолжали принимать ту же дозу метформина, что и в начале периода наблюдения. Уровень HbA1c снизился на 1,3% (с 8,1 до 6,8%, $p < 0,0001$), концентрация глюкозы крови натощак уменьшилась на 47 мг/дл (с 171 до 124 мг/дл; $p < 0,0001$). Увеличилось также с 5,3 до 38,8% количество больных, достигших цели лечения HbA1c <6,5%. При этом у 63,7% пациентов с изначально плохим гликемическим контролем уровень HbA1c понизился до 7%. Уровень АД снизился на 7/3 мм рт. ст., причем процентное соотношение больных, получающих антигипертензивную терапию, было одинаковым в начале наблюдения и по его окончании. Кроме того, на фоне комбинированной терапии росиглитазона малеатом и метформином происходило снижение массы тела на 1,7 кг (с 87,4 до 85,7 кг; $p < 0,0001$). Снижение массы тела коррелировало с уровнем HbA1c: уменьшение его на 1% сопровождалось снижением массы тела на 0,62 кг ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты приведенного исследования доказывают высокую эффективность препарата. Комбинация росиглитазона и метформина (Глюкофажа) отличается хорошим профилем безопасности и переносимости, низким риском развития гипогликемии, отсутствием или незначительной прибавкой массы тела, не увеличивает риск гастроинтестинальных осложнений и лактацидоза.

Регуляция гомеостаза глюкозы осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны не только поджелудочной железы, но и гормоны-инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи. Инкретины влияют на гомеостаз глюкозы с помощью не-

Влияет на основные факторы риска развития метаболического синдрома и пре-диабета

- Снижает инсулинорезистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Оригинальный препарат метформина
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

спонсор

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин



ООО «Ньюкомед Дистрибушн Сентер»
119040 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 602 18 25

Регистрационный номер: П/014185/01/2009

скольких механизмов, включающих глюкозозависимую секрецию инсулина, подавление секреции глюкагона после приемов пищи и замедление опорожнения желудка. Совместный прием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и метформина (Глюкофажа) позволяет достичь дополнительного снижения HbA1c на 1,1% [3], комбинация метформина (Глюкофажа) с ситаглиптином – на 0,65% [4]. При этом отмечается синергизм действия вилдаглиптина и метформина, выражающийся в повышении уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Вилдаглиптин повышает уровень ГПП-1 в 2–4 раза путем подавления ДПП-4. Сочетание метформина (Глюкофажа) с ингибиторами ДПП-4 позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы СД2: инсулинорезистентность, повышенную продукцию глюкозы печенью и нарушенный ответ β -клеток поджелудочной железы. В 24-недельном исследовании, включавшем 701 пациента, в результате сочетанной терапии метформина с ситаглиптином уровень HbA1c снизился (по сравнению с плацебо) дополнительно на 0,65% и значительно больше пациентов достигли целевого его уровня (соответственно 47 и 18,3%). Кроме того, отмечено достоверное снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в группе пациентов, получавших ситаглиптин и метформин. Эффективность комбинации метформина с вилдаглиптином изучалась в двойном слепом, мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании. Через 24 нед уровень HbA1c снизился на 0,7% в группе, принимавшей вилдаглиптин по 50 мг 1 раз в сутки, и на 1,1% – в группе, принимавшей его в той же дозе 2 раза в сутки, что доказывает наличие дозозависимого эффекта вилдаглиптина. Таким образом, комбинация метформина (Глюкофажа) с ингибиторами ДПП-4 дает дополнительный сахароснижающий эффект (по сравнению с монотерапией каждым из препаратов), не увеличивает массу тела, не повышает риск развития гипогликемии, не усиливает побочные эффекты препаратов.

Литература

1. Blonde L., Rosenstock J., Mooradian A. et al. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002; 4 (6): 368–375.
2. Blonde L., Rosenstock J., Piper B. et al. Durable Antidiabetic effect of Glyburide/Metformin tablets as second-line therapy for type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2001; 50 (2): 106.
3. Bosi E., Camisasca R., Collober C. et al. Effect of Vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care.* – 2007; 30: 890–895.
4. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. Efficacy and safety of the Dipeptidyl Peptidase -4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing metformin Therapy in Patients with type 2 diabetes Inadequately controlled on Metformin Alone // *Diabet Care.* – 2006; 29 (12): 2638–2643.
5. Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetes patients // *Diabet Med.* – 2001; 18: 828–834.
6. Donahue S., Turner K., Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002; 41: 1301–1309.
7. Duckworth W., Marcelli M., Padden M. et al. Improvements in glycaemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea co-administered with metformin to glyburide-metformin tablets // *J. Manag. Care Pharm.* – 2003; 9 (3): 256–262.
8. Einhorn D., Rendell M., Rosenweig O. et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group // *Clin. Therapeut.* – 2000; 22: 1395–1409.
9. Feinglos M., Dailey G., Cefalu W. et al. Effect on glycaemic control by addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM // *Diabet Res. Clin. Pract.* – 2005; 68: 167–175.
10. Fonseca V., Rosenstock J., Patwardhan K. et al. Effect of Metformin and Rosiglitazone combination Therapy in Patients with type 2 diabetes mellitus: A Randomized Controlled Trial // *JAMA.* – 2000; 283: 1695–1702.
11. Garber A., Donovan D., Dandona P. et al. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003; 88 (8): 3598–3604.
12. Garber A., Larsen J., Schneider S. et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002; 4 (3): 201–208.
13. Howlett H., Porte F., Allavoine T. et al. The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2003; 19 (3): 218–225.
14. Management of Hyperglycemia in type 2 Diabetes: A Consensus algorithm for the Initiation and Adjustment of therapy // *Diabetes Care.* – 2006; 29 (8): 1963–1972.
15. Marre M., Howlett H., Lehert P. et al. Improved glycaemic control with metformin-glybenclamide combined therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin // *Diabetic. Med.* – 2002; 19: 673–680.
16. Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2002; 22: 119–124.
17. Rosenstock J., Brown A., Fischer O. et al. Efficacy and safety acarbose in metformin treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2001; 21: 2050–2055.

USE OF METFORMIN IN COMBINATION THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES

*T. Nikonova, Candidate of Medical Sciences
Endocrinology Research Center, Moscow*

When type 2 diabetes is established, metformin is given along with recommendations to modify lifestyle. However, metformin monotherapy fails to ensure long-term glycaemic control in most patients. The unique property of metformin is that it can be combined with any known glucose-lowering agent, by causing an additional reduction in glycated hemoglobin levels.

Key words: type 2 diabetes, metformin, glucovance.