

Е.В. ДОСКИНА,
к. м. н.С.А. ФЕЛЬКЕР,
РМАПО

Место комбинированной сахароснижающей терапии в лечении сахарного диабета типа 2

Количество больных сахарным диабетом (СД) во всем мире неуклонно увеличивается и составляет около 230 млн человек, больных СД типа 2. Это составляет 6% всего взрослого населения Земли. В России, согласно данным Государственного регистра, на 1 января 2009 г. (по обращаемости в медицинские учреждения) зарегистрировано 3,029 млн больных СД.

В России за 10 лет число СД возросло более чем на 700 тысяч человек, преимущественно за счет больных СД типа 2 (1). Однако данные контрольно-эпидемиологических исследований доказывают, что истинная численность людей, страдающих диабетом, превышает официально зарегистрированную в 3-4 раза. Так, на одного официально зарегистрированного больного приходится 3-4 человека с не выявленным СД. Данная группа пациентов может иметь высокий уровень глюкозы крови до случайного выявления и установления

причины (верификации диагноза «Сахарный диабет») еще 5-7 лет. Это и обуславливает факт наличия системных сосудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, периферических сосудов нижних конечностей и т.д.), а также диабетическую полиневропатию у больных с впервые выявленным СД типа 2. Так, поражения различных отделов нервной системы при СД выявляются в 90-100% случаев и могут даже предшествовать появлению клинических симптомов диабета (2). Это также доказывает длительное «не верифицированное» развитие и течение СД.

К сожалению, даже после выявления и установления диагноза пациент может длительное время находиться в условиях гипергликемии и декомпенсации. В таблице 1 представлены критерии компенсации СД согласно рекомендациям European Diabetes Policy Group (1999) (3). Таким образом, при лечении пациентов с СД типа 2 вне

зависимости от метода терапии целевыми значениями для оценки компенсации заболевания являются показатели углеводного обмена, уровень артериального давления и маркеры липидного спектра крови (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности и триглицериды).

Однако важно помнить, что цели терапии должны носить индивидуальный характер:

- HbA1c < 6,5% – для пациентов с легким и среднетяжелым течением с высокой ожидаемой продолжительностью жизни;
- HbA1c < 7% – для пожилых больных с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет;
- HbA1c < 8% для пожилых больных с ожидаемой продолжительностью жизни 5 лет.

В настоящее время разработаны этапы в лечении больных СД.

ЭТАПЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СД ТИПА 2

I этап – изменение образа жизни, диета, а также применение препаратов группы бигуанидов (метформин) либо сульфонилмочевины при непереносимости или противопоказаниях к метформину. При выраженной декомпенсации (HbA1c > 10%, глюкоза плазмы натощак > 13,9 ммоль) – инсулин, после достижения компенсации возможен перевод на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

II этап – при неэффективности монотерапии в максимальной дозе, переход к комбинированной терапии. Критерий для назначения ком-

Таблица 1. Целевые значения основных метаболических показателей при терапии сахарного диабета типа 2

Показатель	Целевое значение
Уровень гликемии натощак	< 5,5 ммоль/л
Постпрандиальный уровень глюкозы в плазме	< 7,8 ммоль/л
Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)*	< 6,5%
Показатели уровней артериального давления	< 130/80 мм рт. ст
Показатели липидного обмена:	
триглицериды	< 1,7 ммоль/л
ЛПВП	> 1,2 ммоль/л
ЛПНП	< 3,0 ммоль/л
общий холестерин	< 4,8 ммоль/л

* По стандартам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (приказ МЗ РФ от 2007 г.) уровень HbA1c необходимо измерять 4 раза в год, т.е. каждые 3 месяца (HbA1c является интегральным показателем контроля гликемии за последние 3 месяца).

бинированной терапии – HbA1c выше целевого через 3 месяца от начала лечения.

III этап – добавление или интенсификация инсулинотерапии. Инсулинотерапия назначается при отсутствии достижения целевых уровней HbA1c на максимально переносимых дозах комбинации ПССП через 3 месяца лечения.

Общеизвестно, что достижение и поддержание гликемического контроля уменьшает риск развития поздних осложнений. Однако, к сожалению, достаточно большое количество пациентов не достигают нормогликемии. Для выявления причин сложившейся ситуации было опрошено 29 врачей эндокринологов, в таблице 2 представлена характеристика анкетированной группы.

Доля больных СД на ежедневном амбулаторном приеме у врача составляет от 86 до 98%. У специалистов, работающих в стационаре, – от 43 до 87%. В настоящее время качество контроля СД в России, также как и в большинстве стран, не достаточно (см. рисунок).

В таблице 3 представлены в порядке убывания основные причины плохой компенсации больных СД типа 2. Было проведено анкетирование врачей (29 опрошенных) и пациентов (42 больных СД типа 2). При анкетировании была возможность выбрать несколько вариантов ответов.

К сожалению, единодушными были ответы о диетологических погрешностях, 14,3% опрошенных пациентов считали, что при применении сахароснижающих препара-

тов можно употреблять все продукты. Исключение из своего рациона только сахара, считали пациенты, является единственным условием правильного питания при СД.

Одной из важных проблем современного здравоохранения является сочетаемость и наличие у пациента нескольких патологий (а подчас и осложнений), требующих постоянного применения лекарственных препаратов. Таким образом, современный больной обречен на прием «горсти лекарств», так как для успешного лечения одной патологии часто необходим прием нескольких препаратов.

Полипрагмазия является своеобразным бичом современного пациента. По мнению М.В.Шестаковой, полипрагмазия наносит существенный вред как здоровью больного, так и репутации врача, назначившего груды лекарств, а также наносит и экономический вред, вынуждая больного тратить огромные средства на приобретение ненужных лекарств.

Возможны несколько путей преодоления полипрагмазии при СД:

- 1) назначение этиологического или патогенетического, а не симптоматического лечения;
- 2) назначение препаратов с учетом осложнений СД;
- 3) назначение лекарств с учетом их взаимодействия;
- 4) создание оптимальных комбинаций препаратов.

Учитывая вышесказанное, при разработке современных лекарственных препаратов для лечения больных СД типа 2 необходимо учитывать следующее:

Таблица 2. Характеристика участвующих в анкетировании врачей	
Параметры	Количество, %
Специальность	
Врач эндокринолог	72,42
Врач диabetолог	20,69
Работа эндокринологом по совместительству	6,89
Стаж работы	
До 5 лет	10,3
5-10 лет	34,5
10-20 лет	48,3
Более 20 лет	6,9
Место работы	
Поликлиника	51,7
Стационар	37,9
Частное медучреждение	10,4
Количество компенсированных пациентов с СД типа 2 (% от общего количества больных СД типа 2)	12-48

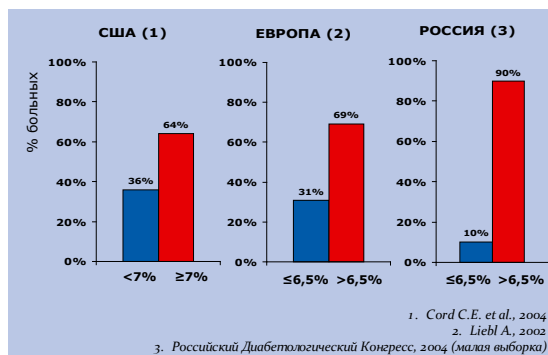


Рисунок. Качество контроля СД в различных странах
(по Cord C.E. et al., 2004; Liebl A., 2002; Российский диабетологический конгресс, 2004, малая выборка)

- этио-патогенетическое воздействие;
- защита от диабетических осложнений;



Таблица 3. Причины плохой компенсации больных сахарным диабетом	
Мнение	
врача	пациента
Диетологические погрешности и отсутствие регулярной физической нагрузки	
Большое количество принимаемых препаратов (по разным причинам назначаемых различными специалистами)	
Собственные представления пациентов о лечении	Неудобство в применении препаратов
Недостаточное количество средств самоконтроля (выписываемое пациентам)	Высокая стоимость препаратов и/или отсутствие необходимого препарата в льготной аптеке
Высокая стоимость препаратов и/или отсутствие необходимого препарата в льготной аптеке	Отсутствие средств самоконтроля
Нет преемственности в ведении пациента (стационар/поликлиника)	Отсутствие четких рекомендаций
Отсутствие четких рекомендаций	Собственные представления о лечении
Неудобство в приеме препаратов	Отсутствие врача эндокринолога в поликлинике
Другое	Другое

Таблица 4. Клиническая эффективность основных групп сахароснижающих препаратов

Класс сахароснижающих препаратов	Уровень снижения HbA1c, %
Диета и физическая активность	1,0-2,0
Препараты сульфонилмочевины	1,5-2
Глиниды	1,0-1,5
Бигуаниды	1,5-2
Тиазолидинионы	0,5-1,4
Инкретиномиметики	1
Ингибиторы DPP-VI	0,6-0,8
Ингибиторы α -глюкозидазы	0,5-0,8

- безопасность применения даже в высоких дозах и нейтральность в отношении массы тела;
- низкий риск развития гипогликемических состояний;
- минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами;
- минимальное гепато-, нефро- и кардио-токсическое влияние;
- удобство в применении для врача и пациента и др.

Таким образом, наиболее приоритетными направлениями в лечении больных СД типа 2 является комбинированная терапия таблетированными препаратами. При выборе пероральных сахароснижающих препаратов важно учитывать и прогнозировать его клиническую эффективность (таблица 4) (4).

По результатам исследования DCCT (6, 7), поддержание адекватного уровня углеводного контроля снижает риск развития ретинопатии на 76%, прогрессирование ретинопатии замедляется на 54%, микроальбуминурии – на 39%, развития нейропатии – на 60%. По результатам исследования UKPDS (8, 9), снижение HbA1c на 1% способствует снижению смертности на 21%, острого коронарного синдро-

ма – на 14%, микроангиопатии – на 37%, нарушений периферического кровообращения – на 43%.

Наибольшее удобство, а как следствие – повышение комплаентности в лечении, представляют лекарственные препараты «двухнаправленного» комбинированного влияния.

В настоящее время в России для применения доступна лишь одна фиксированная комбинация сульфонилмочевины и метформина. Это комбинация глибенкламида и метформина.

Широкий опыт ее применения позволяет задуматься о расширении возможных комбинаций с метформином представителей группы сульфонилмочевины, преимущества которых доказаны по результатам множества мультицентровых исследований и закреплены в Консенсусе ADA/EASD как наиболее предпочтительные в применении (например, гликлазида).

Новые терапевтические перспективы могут открыться при применении препарата Глимекомб® , относящегося к группе комбинированных препаратов и являющегося оригинальной, не имеющей аналогов в России комбинацией активных веществ. Препарат разработан и выпускается ОАО «Акрихин». Глибекомб® является фиксированной комбинацией гликлазида и метформина в дозах 40 мг и 500 мг соответственно. В таблице 5 систематизированы преимущества, обуславливающие применение данной комбинации.

Нами проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Глимекомб у пациентов с СД типа 2.

Цель исследования – изучить

влияние препарата Глимекомб на степень компенсации СД типа 2, оценить переносимость и безопасность его применения. Для этого было рандомизировано 40 пациентов (5 мужчин и 35 женщин) с СД типа 2.

Критерии включения:

- подписанное согласие на участие в исследовании;
- верифицированный диагноз «Сахарный диабет типа 2»;
- мужчины и женщины, возраст 40-70 лет;
- большие исходно находились на монотерапии диетой и/или получали пероральные сахароснижающие средства;
- уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,5-9,5%;
- готовность придерживаться диетических рекомендаций и посещать врача в назначенное время.

Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании, прошли обучение в Школе для больных сахарным диабетом, осуществляли самоконтроль, имели индивидуальный план питания, соответствующий режим приема препарата и вели дневники самоконтроля. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

В контрольную группу включены пациенты, получающие комбинацию препаратов Глидиаб® (гликлазид) и Глиформин® (метформин), которые назначалась в дозах 80 мг и 1000 мг в сутки (соответственно), при необходимости проводилась коррекция дозы Глидиаб® до 160 мг, Глиформина® до 2000 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ


Исследование биохимического и клинического анализа крови проводилось в биохимических лабораториях базовых клиник или в поликлиниках по месту жительства больных, исследование концентрации глюкозы в крови натощак и постпрандиальной проводилась глюкозооксидантным методом в лабораторных условиях или по глюкометру (One Touch, Джонсон и Джонсон, США) с регистрацией результатов в индивидуальных регистрационных картах врачом-исследователем. 

Таблица 5. Основные достоинства составляющих выбранной терапии

Группа	Преимущества	Основной механизм действия
Гликлазид	Снижен риск развития гипогликемии. Может назначаться пациентам с ДН (СКФ > 30), не требует коррекции дозы при ДН. Препарат выбора для пациентов с ИБС	Восстанавливает ранний пик стимулированной секреции инсулина. Достоверное снижение альбуминурии. Минимальное воздействие на миокард
Метформин	Не оказывает влияния на массу тела. Низкий риск гипогликемии. Влияние на липидный спектр крови. Снижение риска развития инфаркта миокарда у пациентов с СД типа 2 и ожирением. Снижение риска развития СД типа 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани

Верный ход определяет результат



Глидиаб®МВ

Диаглитазон®

Глиформин®1000

Глидиаб®

Глиформин®500

Глимекомб®
гликлазид 40 мг+метформин 500мг

Глиформин®850

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК – ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ОАО «АКРИХИН»
142450 г. Старая Купавна, Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03



Таблица 6. Основные результаты исследования

Параметры	Время исследования	Результаты	
		Группа I*	Группа II**
Индекс массы тела	Начало исследования	30,13	30,2
	Окончание наблюдения	30,13	32,4
Гликемия натощак	Начало исследования	8,2 ммоль/л	8,9 ммоль/л
	Окончание наблюдения	6,45 ммоль/л	8,7 ммоль/л
Постприандиальная гликемия	Начало исследования	12,85 ммоль/л	12,94 ммоль/л
	Окончание наблюдения	8,97 ммоль/л	12,68 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	Начало исследования	8,25%	8,64%
	Окончание наблюдения	7,07%	8,41%
Количество гипогликемических состояний	На протяжении всего периода наблюдения	0	0

* Назначен препарат Глимекомб®. ** Пациенты группы получали комбинацию двух препаратов Глидиаб® и Глиформин®.

Уровень гликированного гемоглобина HbA1c определялся методом катионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе DIASTAT (Bio-Rad Laboratories, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПЭВМ с использованием пакета статистических программ.

Исходно препарат Глимекомб® (ОАО «Акрихин») назначался в количестве двух таблеток в сутки, при необходимости доза препарата увеличивалась на одну таблетку в утренний прием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После обработки были получены следующие данные: возраст больных составил от 40 до 67 лет ($58,6 \pm 1,5$ года), длительность СД типа 2 – от 0,3 до 9 лет ($5,9 \pm 0,9$ лет). Более 40% пациентов имели ожирение, а избыточную массу тела – 50-70% больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил $30,13 \pm 0,4$ кг/м². В таблице 6 представлены основные результаты.

На фоне применения препарата Глимекомб® наблюдалась положительная динамика показателей углеводного обмена: выявлено ста-

тистически достоверное снижение уровня гликемии натощак с $8,2 \pm 0,2$ до $6,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), постприандиальной гликемии с $12,85 \pm 0,3$ до $8,97 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) и HbA1c с $8,25 \pm 0,3\%$ до $7,07 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой эффективности препарата.

Пациенты, принимающие комбинацию двух препаратов Глидиаб® и Глиформин®, также достигли положительной динамики углеводного обмена, однако результаты не были статистически достоверными.

На протяжении всего периода исследований все больные, получавшие препарат Глимекомб®, отмечали высокую эффективность и хорошую переносимость. Не было зафиксировано никаких отрицательных реакций, не было клинически значимых отклонений от нормы в общем и биохимическом анализе крови. Не отмечено ни одного случая кетоацидоза или гипогликемии, а также аллергических реакций, что свидетельствует о безопасности препарата. У большинства больных имелась тенденция к снижению уровня холестерина и триглицеридов, но результаты были статистически недостоверны.

Важно отметить высокую комплаентность в применении препарата Глимекомб®, она составила от 81 до 99%. Это было обусловлено следующими причинами – высокой мотивацией пациента в достижении целевых значений гликемии, удобство в применении препарата, отсутствие побочных эффектов при приеме препарата, наличие (зафиксированных при самоконтроле по глюкометру One Touch (Джонсон и Джонсон, США) и подтвержденных при исследованиях на визитах показателях углеводного обмена) положительной динамики в уровнях пре- и постприандиальной гликемии.

При анкетировании пациентов 90% выразили свое желание продолжить прием препарата и в дальнейшем. Из них 86,1% были согласны приобретать препарат самостоятельно.


ВЫВОДЫ

1. Препарат Глимекомб® ОАО «Акрихин» обладает отчетливым гипогликемизирующим эффектом у больных СД типа 2: снижает гликемию натощак, постприандиальную гликемию и уровень гликированного гемоглобина.

2. Гипогликемизирующая активность препарата Глимекомб® сопровождается низким риском гипогликемических состояний.

3. Препарат Глимекомб® не вызывал изменений биохимических показателей крови, характеризующих функцию печени и почек, что свидетельствует о безопасности препарата.

4. На фоне приема препарата не происходило увеличения массы тела больных.

5. Отмечено улучшение качества жизни пациентов на фоне применения препарата Глимекомб®. 

Литература

- Галстян Г.Р. Сахарный диабет 2 типа: инсулиновые аналоги и достижения целевой гликемии. Материалы VII Московского городского съезда эндокринологов. 11-12 марта 2010. С. 37-38.
- Капустина Л.А., Нестерова О.С., Бойко А.Н., Стулин И.Д., Анциферов М.Б. Распространенность клинических форм диабетической дистальной полиневропатии в амбулаторной практике. Материалы VII Московского городского съезда эндокринологов. 11-12 марта 2010. С. 57-59.
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. М.: Волга-Медиа, 2007. 52 с.
- Бирюкова Е.В. Препараты сульфонилмочевин в современной клинической практике // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009; №6: 12-17.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2009.
- Дедов И.И. Результаты исследования американских ученых – вызов традиционным представлениям о лечении сахарного диабета. <http://medi.ru/doc/0519.htm>.
- DCCT and EDIC: The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>.
- Kramer W. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (Suppl. 2): S52-S61.
- Uk Prospective Diabetes Study <http://www.diabetesmonitor.com/supplies-and-how-to/clinical-trials/ukpds.htm>.
- Шестакова М.В. Можно ли избежать полипрагмазии при инсулиннезависимом сахарном диабете? // Сахарный диабет. 1999; 1(2).