

Можно ли избежать полипрагмазии при инсулиннезависимом сахарном диабете?*

М.В. Шестакова

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

Полипрагмазия ("poly" - много и греч. "pragma" - предмет, вещь) - одновременное назначение больному множества лекарств или лечебных процедур, нередко неоправданное и нерациональное. Желание врача назначить больному сразу несколько препаратов возникает в том случае, если у пациента одновременно имеются признаки поражения нескольких органов и систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, нервной и др.). Именно такое состояние, как правило, развивается у больных с осложненным течением инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД). Установлено, что даже в "дебюте" ИНСД (т.е. при первом обращении больного к эндокринологу) у пациента уже можно выявить многообразие симптомов и синдромов [1]: ожирение - у 80% больных; артериальная гипертония - 50%; дислипидемия - 50%; ишемическая болезнь сердца - 30%; поражение сосудов нижних конечностей - 30%; поражение сосудов глаз (ретинопатия) - 15%; поражение нервной системы (нейропатия) - 15%; поражение почек (нефропатия) - 5%.

Учитывая, что больные ИНСД главным образом пожилые люди, к перечисленным синдромам присоединяются еще и многочисленные сопутствующие заболевания (нарушения коронарного и мозгового кровообращения, инфекционные заболевания и др.). Следует ли в таком случае назначать "горсть" лекарств по поводу каждого симптома (синдрома) для облегчения состояния больного? Безусловно, нет! В большинстве случаев такое бесконтрольное назначение препаратов не только не способствует выздоровлению больного, но и наносит ему существенный вред.

Наиболее рациональным подходом к лечению любого заболевания является этиологическая или пато-

генетическая терапия, т.е. воздействие на саму причину заболевания или на патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития болезни. При таком подходе назначение порой только одного этиологически или патогенетически обоснованного препарата может избавить больного от многих проявлений недуга и тем самым устраняет необходимость назначения большого количества лекарств. Такой подход необходим и в лечении больных ИНСД.

Говоря об ИНСД, необходимо помнить, что это не однородное заболевание. В настоящее время классификация ВОЗ выделяет два подтипа ИНСД: 1) больные с нормальной массой тела (составляют около 20%) и 2) больные с избыточной массой тела (до 80% от общей численности пациентов с ИНСД). Неоднородность заболевания обусловлена прежде всего различными патогенетическими механизмами, лежащими в основе развития гипергликемии. Так, у больных с нормальной массой тела ведущим дефектом, вызывающим повышение сахара в крови, является нарушение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы (в частности, снижение раннего пика секреции инсулина). Поэтому лечение таких больных должно базироваться на препаратах, способных увеличить высвобождение эндогенного инсулина. Именно к таким средствам относятся **препараты сульфонилмочевины**: гликлазид (диабетон), гликвидон (глюренорм), глипизид (минидиаб, глюкотрол), глибенкламид (манинил), глимепирид (амарил). Из перечисленных препаратов только **гликлазид** (диабетон) способен восстанавливать физиологический ранний пик секреции инсулина, эффективно контролируя гликемию после еды, не вызывая при этом гиперинсулинемию [3].

У больных ИНСД с избыточной массой тела первичный дефект, лежащий в основе развития гипергликемии, обусловлен другой причиной. Он связан не с нарушенной секрецией инсулина поджелудочной железой (напротив, инсулин секретруется в достаточном или даже избыточном количестве), а с резистентностью тканей к действию инсулина, т.е. с **инсулинорезистентностью** тканей, которая приводит

* Материалы статьи были представлены в виде доклада на тематическом симпозиуме компании «Сервье» - производителя препарата «Диабетон» - в рамках I Российского диабетологического конгресса.

к развитию компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Однако спустя годы происходит срыв компенсации и даже относительно гиперинсулинемии уже становится недостаточно для обеспечения утилизации глюкозы тканями, вследствие чего развиваются гипергликемия и типичные проявления сахарного диабета. Гиперинсулинемия также не безопасна для организма. Имеется немало доказательств, что высокая концентрация инсулина в крови тесно связана с развитием гиперлипидемии (за счет атерогенных фракций холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов), артериальной гипертонии и ожирения [2].

Указанный симптомокомплекс, базирующийся на резистентности тканей к инсулину, получил название "синдрома инсулинорезистентности", "метаболического синдрома", или "синдрома Х" [3]. Все перечисленные проявления инсулинорезистентности являются факторами быстрого прогрессирования ишемической болезни сердца и высокой смертности от сердечно-сосудистой патологии. Метаболический синдром образно можно представить в виде "айсберга", в подводной части которого лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а на поверхности их клинические проявления: гипергликемия, гиперлипидемия, артериальная гипертония, ожирение и сердечно-сосудистая патология.

Исходя из патогенетической роли инсулинорезистентности в развитии ИНСД у больных с ожирением, таким пациентам назначение препаратов сульфонилмочевины (стимулирующих секрецию инсулина) не обосновано и лишь усиливает имеющуюся гиперинсулинемию. Этим больным прежде всего показано лечение препаратами, устраняющими инсулинорезистентность, т.е. восстанавливающими нормальную чувствительность к инсулину печени, жировой и мышечной тканей. К таким препаратам относятся **бигуаниды** (фенформин, буформин и метформин). В многочисленных исследованиях показано, что **метформин** (самый безопасный препарат из группы бигуанидов), устраняя инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, эффективно снижает гипергликемию, способствует уменьшению массы тела, снижению гиперлипидемии и артериальной гипертонии, а также улучшает реологические показатели крови.

В случае неэффективности контроля гликемии при монотерапии бигуанидами или препаратами сульфонилмочевины рекомендуется их комбинированное применение, поскольку препараты воздействуют как на различные звенья патогенеза ИНСД, так и на рецепторы. В то же время сочетанное применение сахароснижающих препаратов из одной группы, например двух препаратов из группы сульфонилмочевины (манинил+диабетон или минидиаб+глюренорм), не-

целесообразно, поскольку во взаимодействие с рецепторами вступает только один из этих препаратов.

Таким образом, знание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития гипергликемии у больных ИНСД, позволяет правильно определить тактику сахароснижающей терапии, начиная с дебюта заболевания.

Лечение осложнений сахарного диабета (диабетических микро- и макроангиопатий) также должно базироваться на знании патофизиологии их развития, поскольку мы считаем, что только патогенетическая терапия может реально прервать цепь патологических реакций, ведущих к поражению того или иного органа.

Известно, что пусковым моментом в развитии **микрососудистых осложнений** у больных ИНСД является гипергликемия, устранение которой (т.е. идеальная компенсация углеводного обмена) является "золотым" правилом профилактики всех сосудистых осложнений диабета. Однако не всегда эта цель может быть достигнута. Стойкая гипергликемия неизбежно "запускает" в действие целый каскад факторов, вызывающих быстрое прогрессирование сосудистой патологии. На этапе непосредственного воздействия на клетки органов-мишеней все эти факторы едины как в генезе поражения сосудов почек (диабетическая нефропатия), так и сосудов сетчатки (диабетическая ретинопатия) или сердечной мышцы, а также других органов. К таким "медиаторам" прогрессирования относятся вазоактивные факторы (ангиотензин-II, эндотелин-I, простагландин, тромбоксан, оксид азота), факторы роста и пролиферации клеток сосудов (тромбоцитарный фактор роста, эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста и др.), цитокины (интерлейкины), свободные радикалы [4]. Следовательно, воздействуя медикаментозными средствами на эти факторы, можно реально рассчитывать на замедление процесса прогрессирования сосудистой патологии при сахарном диабете. Поэтому не случайно столь широкое применение в лечении и профилактике почечной и сердечно-сосудистой патологии, в том числе профилактики диабетической ретинопатии, нашли **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл). Эти препараты блокируют синтез мощного вазоактивного фактора ангиотензина-II, участвующего в развитии артериальной гипертонии, процесса склерозирования органов и стенозирования сосудов [4]. В настоящее время эти препараты признаны наиболее мощными нефро- и кардиопротекторами у больных сахарным диабетом и являются препаратами первого ряда выбора для лечения диабетической нефропатии, артериальной гипертонии и сердечной недостаточности при сахарном диабете.

В прогрессировании **макрососудистых осложнений** сахарного диабета (ишемической болезни сердца, атеросклеротическом поражении сосудов мозга, нижних конечностей и других магистральных сосудов) ведущую роль играют артериальная гипертония, гиперлипидемия, ожирение, курение. Коррекция этих факторов существенно повышает выживаемость больных ИНСД. В лечении артериальной гипертонии, как уже упоминалось выше, основными препаратами выбора являются ингибиторы АПФ. В коррекции дислипидемии максимальную эффективность продемонстрировали препараты из группы статинов (ловастатин, правастатин, симвастатин). В то же время необходимо помнить, что истинная потребность в назначении гиполипидемического препарата возникает только после того, как были исчерпаны все возможности консервативного лечения (компенсация или субкомпенсация углеводного обмена, диета, режим физических упражнений).

Таким образом, анализ общих механизмов развития ИНСД и его микро- и макрососудистых осложнений позволяет сделать вывод о том, что корректного лечения ИНСД можно достигнуть, назначив всего несколько препаратов: адекватный сахароснижающий препарат (если углеводный обмен не корректируется диетой), антигипертензивный препарат (предпочтительнее ингибитор АПФ) и гиполипидемический препарат (при наличии гиперлипидемии).

Только в редких случаях (не более чем в 20%) оправдано назначение большего количества лекарственных средств. Эти случаи включают в себя:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии;
- тяжелое течение артериальной гипертонии, требующее назначения комбинации двух, трех или более препаратов из разных групп;
- при сочетании нескольких факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (гипертонии, гиперлипидемии, ожирения, курения).

Во всех остальных случаях полипрагмазия наносит существенный вред как здоровью больного, так и репутации врача, назначившего "грудю" лекарств, а также наносит и экономический вред, вынуждая больного тратить огромные средства на приобретение ненужных лекарств.

Из всего вышесказанного вытекает несколько путей преодоления полипрагмазии при сахарном диабете. Во-первых, назначение этиологического или патогенетического, а не симптоматического лечения. Во-вторых, назначение препаратов с учетом осложнений сахарного диабета. В-третьих, назначение лекарств с учетом их взаимодействия. В-четвертых, создание оптимальных комбинаций препаратов в од-

ном (например: престариум + арифон или ингибитор АПФ + антагонист Са). И, наконец, в лечении ИНСД (учитывая полиорганность поражения) необходимо тесное сотрудничество врачей различных специальностей - эндокринологов, нефрологов, кардиологов, невропатологов, окулистов и т.д.

В настоящее время больной с осложненным течением ИНСД, имея патологические изменения практически во всех органах и системах, неизбежно вынужден обращаться к специалистам различного профиля, получая от каждого из них многочисленные рекомендации. Естественно, пациент не может самостоятельно оценить первостепенность предлагаемой ему терапии, а также не в состоянии предугадать возможное взаимодействие лекарств (взаимоусиливающее или нейтрализующее). В результате больной либо употребляет все предложенные ему препараты, что может нанести серьезный вред его здоровью (особенно печени и почкам), либо не желает (или забывает) принимать основные препараты.

Поэтому необходим контроль лечения со стороны **врача-координатора**, которым в лечении больных сахарным диабетом безусловно должен стать эндокринолог-диабетолог, способный рационально регулировать лечение. Это возможно только в том случае, если врач-эндокринолог является широко образованным специалистом, имеющим достаточные знания в области кардиологии, нефрологии и других смежных специальностей. Именно поэтому есть настоятельная необходимость создания специальных кафедр диабетологии для подготовки высококвалифицированных эндокринологов-диабетологов, способных оказывать грамотную помощь больным не только с впервые выявленным сахарным диабетом, но и с тяжелым осложненным течением этого заболевания.

Таким образом, чтобы избежать неоправданного назначения огромного количества лекарственных препаратов больному ИНСД, врач-эндокринолог должен хорошо ориентироваться в механизмах развития самого заболевания и его осложнений, работать в тесном контакте с врачами других специальностей и соблюдать основной принцип рациональной терапии: **назначать нужный препарат в нужное время нуждающемуся больному по нужному поводу.**

Список литературы

1. Geoffrey V.//In: Textbook of diabetes. Pickup J., Williams G., eds. Blackwell Scientific Publications. - 1991.-P. 24-29.
2. Jarrett R.//Medicographia - 1997.-Vol.19. - P. 128-131.
3. Reaven G.//Diabetes.-1988. - Vol. 37. - P. 1595-1607.
4. Egidio J.//Kidney.Int. - 1996. - Vol. 49. - P. 578-597.