

О комбинированной терапии сахарного диабета типа 2

А.М. Мкртумян

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(ректор — акад. РАН и РАМН М.А. Пальцев)

Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа больных сахарным диабетом (СД), который приобрел эпидемический характер. Характер глобальной эпидемии заболеванию придает СД типа 2, которым в настоящее время болеет 150 млн. человек и, по прогнозам, в 2010 г. будет 221 млн. [1]. В РФ в 2000 г. зарегистрировано 300 тыс. больных СД типа 1 и 1 млн. 800 тыс. больных СД типа 2, а всего в РФ в 2000 г. было более 8 млн. больных СД типа 2 и к 2025 г. это число возрастет до 12 млн.

Медико-социальная значимость заболеваемости СД определяется его поздними осложнениями. Сохраняется высокая летальность от кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, гангрены конечностей, ХПН. При СД типа 2 летальность от инфаркта миокарда (ИМ) в 3-4 раза, от инсульта в 2-3 раза выше, чем в популяции. Риск развития гангрены конечностей в 40 раз превышает показатели общей популяции.

Для предупреждения и/или отсрочки поздних сосудистых осложнений необходимо достижение стабильной, хорошей компенсации углеводного обмена.

В таблице представлены критерии компенсации СД типа 2 с учетом низкого, а также макро- и микрососудистого риска. Этих результатов можно добиться лишь «агрессивной» (интенсивной) терапией СД типа 2. Основные выводы UKPDS [2] свидетельствуют, что интенсивная терапия снижает летальность от всех связанных с диабетом осложнений на 12%, от ИМ — на 16%, микрососудистых осложнений — на 25%.

Следует признать, что лечение СД является не менее сложной задачей, чем терапия других эндокринных заболеваний или нарушений обмена веществ [3]. Лечение СД должно соответствовать виду обменных нарушений у каждого пациента, однако на практике этого невозможно добиться из-за трудностей определения того или иного механизма в развитии заболевания и в силу ограниченного выбора способов лечения.

При развитии явного СД типа 2 чувствительность к инсулину снижена на 70%, секреция инсулина —

на 50% [4]. Большинство больных СД типа 2 в течение первых 10 лет от начала манифестации болезни с успехом применяют монотерапию пероральными сахароснижающими препаратами в сочетании с диетой и дозированной физической активностью [5]. В настоящее время для достижения компенсации СД типа 2 используется ряд пероральных препаратов, к которым относятся ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза); производные сульфонилмочевины; секретогоги (производные аминокислот); бигуаниды (метформин); «Сенситайзеры» к инсулину (тиазолидиндионы).

Традиционный терапевтический подход при впервые диагностированном СД типа 2 предполагает следующий алгоритм:

I — низкокалорийное рациональное питание, физические нагрузки и контроль массы тела; при неэффективности монодиетотерапии в достижении метаболического контроля рекомендуется перейти на II ступень терапевтического подхода;

II ступень — низкокалорийное рациональное питание, физическая нагрузка, пероральные сахароснижающие препараты, а при неэффективности мероприятий II ступени, обратиться к III ступени;

III ступень — моноинсулинотерапия для больных с устойчивой гипергликемией, несмотря на максимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов.

При выборе диетотерапии важными факторами являются масса тела, образ жизни пациента, национальные и культурные традиции. В любом случае диета должна быть физиологической, но при наличии избыточной массы тела необходимо рекомендовать низкокалорийное питание. Вследствие различной скорости пищеварения и всасывания подъем гликемии после приема одинакового количества углеводов может значительно отличаться.

Все углеводы можно разделить на «быстрые» и «медленные». Необходимо, чтобы диета больных СД типа 2 включала «медленные» углеводы без относительного увеличения их доли в рационе. «Медленные» углеводы содержатся в чечевице, бобах, молочных продуктах и фруктах. Скорость всасывания углеводов и связанная с ней абсолютная высота и крутизна кривой подъема гликемии после приема пищи зависит от состава пищи, перевариваемости или растворимости углеводов, времени пищеварения и всасывания, а также от величины поверхности всасывания, которая определяется длиной кишечника и площадью ворсинок.

Более 60% больных лечатся пероральными сахароснижающими препаратами, причем уже около полувека производные сульфонилмочевины являются основой терапии больных СД типа 2.

Оценка критериев постприандальной гликемии по рекомендациям ВОЗ

Постприандальная гликемия	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
Рекомендации ВОЗ 1993 г.	< 8,0	≤ 10,0	> 10,0
Рекомендации ВОЗ 1999 г.	< 7,5	7,5-9,0	> 9,0

Основным механизмом действия препаратов сульфонилмочевины является стимуляция β -клеточной секреции инсулина (см. рисунок). Сульфонилмочевинным препаратам приписывается и внепанкреатическое действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах, повышении активности некоторых ферментов печени, в угнетении распада жира и т. д.

Однако ежегодно у 5-10% больных при применении препаратов сульфонилмочевины в виде монотерапии развивается так называемая «вторичная неудача» сульфонилмочевины — резистентность к сульфонилмочевине [6]. Невозможность эффективного гликемического контроля препаратами сульфонилмочевины объясняют прогрессирующим снижением секреции инсулина, а также несоблюдением режима питания и объема физических нагрузок, избыточным весом, развитием ИМ, инфекционными заболеваниями, а также приемом некоторых препаратов [7]. В ряде случаев причиной неудачного исхода от применения препаратов сульфонилмочевины является аутоиммунная деструкция β -клеток, что приводит к развитию СД типа 1 [8] и необходимости постоянной инсулинотерапии.

При неудачном исходе лечения сульфонилмочевинной рекомендуется прибегать к моноинсулинотерапии, которая приводит к эффективному метаболическому контролю. Известно, что интенсивная инсулинотерапия является причиной частых гипогликемических состояний, особенно опасных для лиц пожилого возраста, повышения массы тела в среднем на 4-5 кг в первые несколько месяцев терапии [9].

Учитывая, что СД типа 2 у 92% больных является следствием инсулинорезистентности [4], а повышение веса усугубляет резистентность к инсулину, естественно возникает заколдованный круг, когда экзогенный инсулин, стимулируя повышение веса, увеличивает резистентность к инсулину, а это, в свою очередь, повышает потребность в экзогенном инсулине. Следствием инсулинотерапии является гиперинсулинемия, predisполагающая к атеросклерозу,

артериальной гипертензии и повышенному риску смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Неудобства, причиняемые пациенту инъекциями инсулина, снижают комплаентность и достижение оптимального контроля метаболических нарушений.

Результаты недавно проведенных исследований указывают, что у больных СД типа 2, находящихся на инсулинотерапии, дополнительное назначение метформина приводит к улучшению чувствительности к инсулину и улучшает показатели углеводного и липидного обмена [11, 12]. Оценка правильности предположения о том, что терапия метформином в дополнение к инсулинотерапии улучшает метаболические показатели у больных СД типа 2 на инсулинотерапии с субкомпенсацией заболевания, была осуществлена в двух двойных слепых рандомизированных исследованиях [12].

В одном исследовании 19 больных с неадекватной компенсацией углеводного обмена 12 нед. принимали метформин по 1 г 2 раза в день и следующие 12 нед. — плацебо. В другом исследовании 14 пациентов, уже получавших метформин и инсулин, продолжали принимать метформин в первоначальной дозе (1-2,5 г) и следующие 12 нед. были переведены на плацебо.

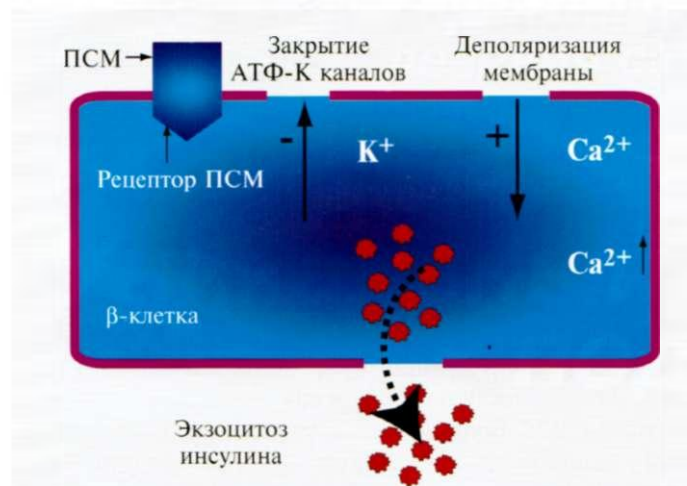
Результаты исследований свидетельствуют о достоверном снижении показателей гликемии натощак и HbA_{1c} по сравнению с плацебо. Во 2-м исследовании у 14 пациентов отмечено значительное снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо.

По данным UKPDS (1998), метформин является единственным препаратом, прием которого приводил к снижению смертности, связанной с наличием СД, а также снижал число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [11]. Не исключено, что это обусловлено способностью метформина снижать окисление липидов и уровни свободных жирных кислот, приводя к ингибированию повышенной активности глюкозно-жирнокислотного цикла.

Дополнительное назначение метформина приводило к снижению дозы инсулина у больных. Метформин является прекрасным дополнением не только к инсулину, но и к глитазонам и препаратам сульфонилмочевины.

Целесообразность использования препаратов сульфонилмочевины не подлежит сомнению, ибо важнейшим звеном патогенеза СД типа 2 является секреторный дефект β -клетки. Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины является эффективной формой терапии, которая используется клиницистами много лет и позволяет добиться снижения дозы препаратов сульфонилмочевины [13]. По данным [14], комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины или монотерапия инсулином у пациентов с плохим эффектом от предшествовавшей терапии.

Это показывают результаты перекрестного обследования 50



больных СД типа 2 с вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины [9], которые были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы дополнительно был назначен метформин 3 раза в день, а больным 2-й группы дополнительно назначено вечернее введение инсулина NPH.

При оценке эффективности и переносимости терапии отмечено одинаковое улучшение гликемии при обоих вариантах комбинации. Уровень холестерина сыворотки значительно снизился при приеме метформина ($p < 0,005$), но не на фоне инсулинотерапии. Все пациенты предпочитали дополнительное назначение метформина инсулинотерапии.

Подтверждение наблюдений о том, что комбинированная терапия сульфонилмочевинной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией, способствовало созданию официальной формы препарата, содержащего оба компонента. Первым комбинированным препаратом, обеспечивающим комплексный патогенетический подход к лечению сахарного диабета типа 2, является Глибомет® (производство компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ»).

Глибомет® представляет комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина, позволяющую воздействовать на секрецию инсулина и инсулинорезистентность. Малые дозы составляющих компонентов позволяют обеспечить безопасность при высокой эффективности. Небольшая доза глибенкламида в составе Глибомета® это меньшее воздействие на β -клетки, а значит — низкий риск развития гипогликемии.

Глибомет® показан больным СД типа 2 при неэффективности высших доз монотерапии у лиц с сохраненной секрецией инсулина. Кроме того, Глибомет показан в ряде случаев больным без предшествующей монотерапии. В основных выводах UKPDS (1998) говорится о необходимости широкого внедрения комбинированной терапии с целью оптимального контроля диабета у большего количества больных и в более ранние сроки.

Показаниями для ранней комбинированной терапии являются: поздняя диагностика сахарного диабета типа 2; изначально «агрессивное» течение сахарного диабета; наличие относительных противопоказаний к ПССП.

Литература

1. Amos A, McCarty D, Zimmet P.//Diabetic Med. 1997, 14(suppl. 5), p. 81-85
2. UKPDS//Lancet 1998, 352, P. 837-853.
3. Балаболкин М.И.//Диабетология, М., 2000, с.
4. Haffner S.M.//Diabetes Care. 1999, 22, 562-568.
5. Turner N.C., Clapham J.C.//Prog Drug Res. 1998, 51, 33-94.
6. De Fronzo R.A.//Neth J Med. 1997, 50, 191-197.
7. De Fronzo R.A, Goodman A.M.//N Engl J Med. 1995, 333, 541-549.
8. King H, Rewers M.//Diabetes Care. 1993, 16, 157-177.
9. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V. et al.//J Endocrinol Invest, 1998, 21(11), 744-747.
10. Turner R, Millns H, Neil HAW et al.//BMJ, 1998, 316, 823- 828.
11. Kenneth Cusi, De Fronzo R.A.//Diabetes Reviews. 1998, 6, 89-131.
12. Robinson A.C, Burke T, Robinson S, Tohnston D.G.//TDiabetes Care, 1998, 21, 701-705.
13. Edelman S.V, Henry R.R.//Diagnosis and management of type II diabetes, 1998, PCI, chapter 7: Oral agents.
14. Charles M, Clark J.//Diabetes spectrum, 1998, 11(4), 211-221.