

УДК 616.379 – 008.64 – 085 – 035.2 – 008.9 – 036.8

Комплексная терапия СД-2 в условиях реальной клинической практики: отдаленные метаболические и клинические последствия

Журавлева Л.В., Моисеенко Т.А., Ведяева Л.В.

*Харьковский национальный медицинский университет
Эндокринологическое поликлиническое отделение городской
клинической больницы №2 г. Харькова*

Многозадачность терапии сахарного диабета 2 типа (СД-2) увеличивает фармакологическую и финансовую нагрузку на больных СД-2 и общество в целом, требует от клиницистов дополнительных усилий для мотивации пациентов и мощной доказательной базы. Отечественный клинико-фармацевтический комплекс в силу хорошо известных обстоятельств в настоящее время не может быть инициатором многоцентровых исследований, построенных по стандартам доказательной медицины. Возможность участвовать в исследовательском процессе отчасти нам предоставляют наши пациенты, позволяющие использовать для научных целей клинико-лабораторную и другую информацию, которая оплачена из их собственных средств и является их собственностью.

Является ли интенсивный контроль уровня глюкозы в крови необходимым и достаточным условием профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД и каков оптимальный состав фармакологического вмешательства – предмет интенсивного изучения в течение последних десятилетий. Именно высокие риски кардиоваскулярных катастроф и худшие результаты выживания после неблагоприятных сердечно-сосудистых событий определяют качество и продолжительность жизни больных СД-2 [1-2]. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД является одним из важнейших направлений диабетологии [3-6].

Определенное замешательство было вызвано результатами исследования ACCORD - оказалось, что интенсивный контроль глюкозы при быстром темпе достижения близких к нормальным уровням гликемии может сопровождаться значительным увеличением риска тяжелых гипогликемий и повышением риска сердечно-сосудистой смертности [7]. Иная тактика интенсивной сахароснижающей терапии была избрана в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release (MR) Controlled Evaluation) - двойном слепом факториально рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном 215 центрами в 20 странах мира, с участием 11140 пациентов [8, 9].

Обязательным компонентом сахароснижающей терапии был избран Гликлазид – препарат сульфонилмочевины второго поколения. Препарат активирует секрецию инсулина путем связывания со специфическими рецепторами сульфонилмочевины (сульфонилмочевинный рецептор 1, SUR1) АТФ-чувствительных калиевых каналов плазматической мембраны β -клеток, что приводит к их закрытию и последующему открытию кальциевых каналов

β -клеток и активации эффекторной системы секреции инсулина. Причем связывание гликлазида с SUR1 обратимо в отличие от других препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида), которые отличаются длительным связыванием с SUR1 и неконтролируемым пролонгированным сахароснижающим действием с истощением β -клеток [10]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что использование Гликлазида МВ приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина, снижению постпрандиальной гликемии и уменьшению позднего постпрандиального повышения уровня инсулина. Причем высвобождение препарата происходит не в связи с приемом пищи, а в зависимости от уровня гликемии, обеспечивая физиологический характер секреции инсулина и снижая риск развития гипогликемии [11].

Кроме гипогликемического действия гликлазид обладает дополнительным антиоксидантным эффектом, который не зависит от его влияния на гликемический контроль. Уникальное азобициклооктановое кольцо в структуре препарата обеспечивает нейтрализацию свободных радикалов и снижает оксидативный стресс [12].

Доказано прямое превентивное действие гликлазида на сердечно-сосудистую систему. Антиоксидантный эффект приводит к подавлению окисления липопротеидов низкой плотности и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода, в результате гликлазид способен ослаблять прогрессирование атеросклероза в сонных артериях и уменьшать массу миокарда левого желудочка у пациентов с СД-2 [13]. Кардиопротекторное действие препарата связано и с высокой селективностью воздействия только на панкреатические K_{ATP} -каналы. Гликлазид может предотвращать или замедлять развитие атеросклероза не только оказывая антиоксидантное действие, но и за счет снижения адгезии моноцитов к клеткам сосудов [14]. Результаты международных исследований доказывают, что применение гликлазида способствует обеспечению долгосрочного метаболического контроля, предотвращению или отсрочке развития сосудистых осложнений [15-17].

Гликлазид вызывает клинически значимые гипогликемии у больных СД-2 реже, чем другие препараты сульфонилмочевины, даже при таких продолжительных интервалах в приемах пищи, как соблюдение поста во время рамадана [18, 19].

Одним из доказанных механизмов прогрессирования СД-2 является значительное снижение функции и массы β -клеток [20]. При этом некоторые препараты, стимулирующие секрецию инсулина, также увеличивают выработку активных форм кислорода и вызывают оксидативный стресс, усиливающий апоптоз β -клеток поджелудочной железы [21]. Создается порочный круг – препараты сульфонилмочевины улучшают метаболический контроль, но вследствие активации оксидативного повреждения β -клеток ускоряют уменьшение их количества с формированием инсулинодефицита [22]. Самостоятельное антиоксидантное действие гликлазида, независимое от

его сахароснижающего эффекта, обеспечивает и антиапоптотическое действие на панкреатические клетки, и ангиопротекторный механизм, и определенный противоопухолевый эффект. Доказана значительно более низкая смертность и от сердечно-сосудистых заболеваний, и от злокачественных опухолей у пациентов, получавших гликлазид по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты, особенно из группы сульфонилмочевины [23, 24].

Другой важнейшей проблемой сахароснижающей терапии больных СД-2 является увеличение веса пациентов [25-27]. Кроме несомненного негативного эстетического эффекта, увеличение массы тела ассоциируется с резистентностью к инсулину, дислипидемией, высоким риском поражения сердечно-сосудистой системы - эффектом «липотоксичности» [28]. Липиды и жирные кислоты усугубляют резистентность к инсулину путем ингибирования гликолиза в тканях. Центральное ожирение и гипертриглицеридемия в долгосрочной перспективе являются наиболее важными факторами, влияющими на чувствительность к инсулину у больных СД-2 [29]. Процент жира в организме имеет сильную связь со всеми причинами смертности от сердечно-сосудистых событий [30]. Увеличение веса увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений СД, и количество жира в организме является индикатором риска для сердечно-сосудистой системы [31, 32].

Одной из наиболее эффективных комбинаций сахароснижающих препаратов по результатам ADVANCE был комплекс гликлазида и метформина. Сахароснижающие эффекты метформина и препаратов сульфонилмочевины реализуются через совершенно разные механизмы. Метформин снижает уровень гликемии в основном вследствие снижения печеночного глюконеогенеза и повышения стимулированного инсулином усвоения глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани [33]. Метформин оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен, а также уменьшает гиперкоагуляцию и реактивность тромбоцитов у больных СД. [34]. Метформин значительно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД, позитивно влияет на кардио-метаболические маркеры риска и улучшает функциональное состояние сосудов [35].

К тому же, длительное использование метформина улучшает показатели состава тела – способствует снижению массы жира с увеличением мышечной массы [36]. Метформин может ослабить потерю мышечной массы у пожилых людей с СД [37].

Таким образом, только комплексный подход и коррекция всех выявленных факторов риска обеспечит улучшение сердечно-сосудистых событий у больных СД: интенсивное лечение множественных факторов риска у больных СД приводит к заметному снижению сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистой смертности [38].

Целью исследования было изучение в условиях реальной клинической практики отдаленных результатов лечения больных СД-2 мужчин среднего возраста с признаками метаболического синдрома с использованием нескольких стандартных комбинаций сахароснижающих, гипотензивных и кардиопротекторных препаратов. Стартовала программа в сентябре 2009 г. Состав пациентов был сходным по возрасту, состоянию питания, стажу СД-2, метаболическому статусу и выраженности микро- и макрососудистых осложнений. Поскольку климактерические процессы у мужчин и женщин имеют специфический характер, группы наблюдения формировались дифференцированно по половому признаку. В данном исследовании приведены результаты обследования мужчин больных СД-2.

Условия реальной диабетологической практики внесли коррективы в дизайн исследования. Исходно всем пациентам предлагали максимально расширенный терапевтический комплекс – гликлазид МВ, метформин, ингибитор АПФ+индапамид, симастатин. Выбор варианта терапии с большим или меньшим количеством компонентов в конечном счете осуществлялся пациентами – в зависимости от личного желания, финансовых возможностей, личных представлений о целесообразности фармакологической нагрузки, информированности о механизме действия препаратов, способности осознать медико-биологические механизмы воздействия препаратов, результатов общения с другими больными, и наконец невербализуемых личных предпочтений.

В результате сформировалось несколько групп больных СД-2, которые в течение длительного периода (2009-2015 гг.) придерживались различных терапевтических комплексов.

Всего было сформировано 3 группы.

1. Группа Гликлазид-Метформин (группа ГМ).
2. Группа Гликлазид-Метформин-ингибитор АПФ+индапамид (группа ГМиАПФ).
3. Группа Гликлазид-Метформин-ингибитор АПФ+индапамид-Симвастатин (группа ГМиАПФС).

Материалы и методы. Было обследовано в условиях эндокринологического отделения КЗОЗ «ОКБ - ЦЭМП и МК» г. Харькова и эндокринологического поликлинического отделения городской клинической больницы №2 г. Харькова 93 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных СД-2 с признаками метаболического синдрома (МС) по критериям IDF (2005). Обследованы больные имели артериальную гипертензию 1-2 степени, избыточный вес или ожирение. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, выраженными воспалительными процессами мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы.

Контрольная группа состояла из 22 мужчин аналогичного возраста, отобранных слепым методом, которые самостоятельно обратились в диспансер с целью исключить наличие СД и у которых после

предусмотренных протоколом обследований не выявлено нарушений углеводного обмена.

Дизайн исследования. Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories) с вычислением показателя НОМА-IR. Учитывали стандартные биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин, С-реактивный протеин (СРП). Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора «Stat fax 1904 plus» и тест наборов фирмы «Bio Merieux» (Франция). Для определения содержания триглицеридов (ТГ) использовали тест-систему «Sentinel» (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) в моче использовали иммуноферментный метод определения "Micral-Test" фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия).

Проводилось ультразвуковое исследование миокарда, почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, электрокардиографическое исследование.

Учитывалось количество сердечно-сосудистых событий и иных осложнений СД-2 соответственно региональному протоколу наблюдения больных СД-2.

Результаты исследования. Стартовая терапия включала метформин с постепенным повышением дозы до 1700 - 2000 мг/сут. Вторым этапом терапии следовало добавление гликлазида МВ в исходной дозе 30 мг/сут. Целевые значения гликемии натощак составляли менее 6,5 ммоль/л. Для достижения такого уровня гликемии постепенно повышали дозу гликлазида МВ до 60 – 120 мг/сут. Препарат всегда принимали за 1 прием утром. Период индивидуальной коррекции дозы гликлазида МВ составлял 6-12 месяцев.

Би-терапия (комбинация гликлазида МВ и метформина) обеспечивает длительное сахароснижающее действие. Следует отметить хорошую переносимость данной комбинации сахароснижающих препаратов: гипогликемии тяжелые встречались крайне редко, лёгкие гипогликемии наблюдались у незначительной части пациентов (табл.1). Прибавка веса, одна из существенных проблем сахароснижающей терапии больных СД-2, наблюдалась только у некоторых пациентов данной группы и была незначительной. Не увеличивалась и выраженность клинических маркеров инсулинорезистентности.

Таблица 1 – Клинико-антропометрические показатели больных СД-2 (M ± m) в динамике наблюдения (начало исследования – 2009 год, конец – 2015 год).

Показатели	Год	Больные СД-2, n=93		
		Группа ГМ, n=31	Группа ГМиАПФ, n=32	Группа ГМиАПФС, n=30
1	2	3	4	4

Возраст (лет)	2009	52,5±3,1	53,4±3,5	54,2±2,2
Стаж СД-2 (лет)	2009	2,5±0,4	3,6±0,6	3,5±0,7
ИМТ (кг/м ²)	2009	32,25±3,3	33,19±3,0	34,11±3,1
	2015	31,2±4,1	31,23±3,7	29,23±3,3
ОТ/ОБ	2009	1,08±0,11	1,13±0,08	1,08±0,11
	2015	0,98±0,09	0,98±0,12	0,88±0,11
Тяжелые гипогликемии	2009	0	0	0
	2015	5	3	1
Легкие гипогликемии	2009	2	3	2
	2015	8	4	3
Назначение инсулина	2009	0	0	0
	2015	19	11	3
Стеатоз печени	2009	7	6	6
	2015	28	17	3
Инфаркт миокарда	2009	0	0	0
	2015	9	2	0
Нестабильная стенокардия	2009	0	0	0
	2015	16	8	1
Операции на коронарных сосудах	2009	0	0	0
	2015	8	3	0
Сердечная недостаточность	2009	0	0	0
	2015	14	5	0
Церебральный инсульт	2009	0	0	0
	2015	8	2	0
Энцефалопатия тяжелая	2009	0	0	0
	2015	12	6	0
Тяжелые нефропатии	2009	0	0	0
	2015	24	8	1
Операции на нижних конечностях	2009	0	0	0
	2015	13	4	0
Тяжелая ретинопатия	2009	0	0	0
	2015	23	8	2
ХПН	2009	0	0	0
	2015	11	3	0

В группе 1 наблюдалась только тенденция к снижению атерогенных фракций липидов - комбинация сахароснижающих препаратов не устраняет гипердислипидемию (табл.2). Комбинация гликлазид МВ и метформин не сопровождается достаточным нефропротективным эффектом, нарастала выраженность альбуминурии. Макроальбуминемия является достоверным маркером высокого сердечно-сосудистого риска и прогностически неблагоприятным фактором.

В группе 1 сохранялись признаки инсулинорезистентности (повышенные ИРИ, НОМА-IR) и активации воспалительных процессов (СРП).

Комбинация сахароснижающих препаратов позволяет достичь только коррекции показателей углеводного баланса, но имеет недостаточное влияние

на показатели липидного баланса и альбуминурию. Неполная метаболическая коррекция сопровождается и клинической неэффективностью - не предотвращается развитие сердечно-сосудистых событий и других осложнений СД-2.

Таблица 2 - Показатели крови больных СД-2 ($M \pm m$) в динамике наблюдения (начало исследования – 2009 год, конец – 2015 год).

Показатели	Год	Больные СД-2, n=93		
		Группа ГМ, n=31	Группа ГМиАПФ, n=32	Группа ГМиАПФС, n=30
1	2	3	4	4
Гликемия натощак (ммоль/л)	2009	7,37±0,31 ^{к)}	7,91±0,27 ^{к)}	8,11±0,29 ^{к)}
	2015	6,45±0,29 ^{к)л)}	6,56±0,28 ^{к)}	5,56±0,28
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л)	2009	9,34±0,51 ^{к)}	8,87±0,27 ^{к)}	9,31±0,22 ^{к)}
	2015	7,15±0,29 ^{к)}	7,56±0,18 ^{к)}	7,56±0,22 ^{к)}
HbA1c (%)	2009	7,67±0,31 ^{к)}	7,91±0,27 ^{к)}	7,84±0,27 ^{к)}
	2015	6,45±0,29	6,33±0,21	6,46±0,22
Инсулин (мкЕД/мл)	2009	21,5±1,23 ^{к)}	19,69±1,48 ^{к)}	16,77±1,67 ^{к)}
	2015	17,28±1,63 ^{к)}	16,61±1,81 ^{к)}	12,61±1,33 ^{к); 2-3)}
НОМА-IR	2009	4,21±0,41 ^{к)}	4,49±0,38 ^{к)}	4,56±0,37 ^{к)}
	2015	3,18±0,77 ^{к)}	2,92±0,48 ^{к)}	2,12±0,42 ²⁻³⁾
МАУ (мг/сутки)	2009	112,3±2,6 ^{к)}	115,2±2,9 ^{к)}	184,2±13,3 ^{к)}
	2015	387,5±44,2 ^{к)}	183,3±22,7 ^{к); 1-2)}	43,3±12,8 ^{к); 2-3); 1-3)}
ТГ (ммоль/л).	2009	2,21±0,24 ^{к)}	2,44±0,21 ^{к)}	2,31±0,19 ^{к)}
	2015	2,14±0,15 ^{к)}	1,94±0,15 ^{к)}	1,22±0,13 ²⁻³⁾
ХС (ммоль/л)	2009	6,84±0,18 ^{к)}	6,71±0,2 ^{к)}	6,77±0,3 ^{к)}
	2015	6,05±0,21 ^{к);}	5,88±0,26 ^{л)}	5,04±0,37 ²⁻³⁾
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2009	4,94±0,24 ^{к)}	4,99±0,21 ^{к)}	4,65±0,28 ^{к)}
	2015	4,65±0,22 ^{к);}	4,31±0,28 ^{к);}	2,71±0,34 ²⁻³⁾
ХС ЛПВП (ммоль/л)	2009	1,05±0,04 ^{к)}	1,07±0,05 ^{к)}	1,09±0,05 ^{к)}
	2009	1,21±0,22 ^{к)}	1,44±0,24 ^{к)}	1,97±0,24 ²⁻³⁾
С-реактивный протеин (мг,л)	2009	3,22±0,23 ^{к)}	3,15±0,19 ^{к)}	3,42±0,27 ^{к)}
	2015	2,78±0,28 ^{к)}	2,54±0,28 ^{к)}	0,28±0,11 ²⁻³⁾

Примечания:

^{к)} - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы;

¹⁻²⁾ - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей между 1 и 2 группами;

²⁻³⁾ - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей между 2 и 3 группами.

Тритерапия - комбинация гликлазида МВ, метформина и комбинированного препарата, содержащего периндоприла третбутиламиновою соль 4 мг (ингибитор АПФ) и индапамид 1.25 мг (диуретик из группы производных сульфонамида), препарат принимали по 1 таблетке ежедневно внутрь утром.

Тритерапия характеризовалась достаточно устойчивыми показателями краткосрочной и длительной компенсации углеводного баланса, определённым нефропротективным эффектом.

Недостатком данной схемы является недостаточное влияние на показатели липидного баланса - у пациентов 2 группы сохранялась гипердислипидемия, феномены инсулинорезистентности, активации системного воспаления и повышенная частота сердечно-сосудистых событий.

Органопротекция при данном варианте терапии недостаточна - формируются энцефалопатии, диабетическая стопа и другие осложнения СД-2.

Квадротерапия - комбинация гликлазида, метформина, ингибитора АПФ+индапамида и симвастатина. Согласно рекомендациям Рабочей группы по проблеме метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний Украинской ассоциации кардиологов и Украинской ассоциации эндокринологов, статины являются препаратами первого ряда для снижения повышенного уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД. Больным СД при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца терапию статинами следует назначать независимо от исходного уровня ХС ЛПНП [39]. К сожалению, частота назначения статинов в Украине неадекватно низкая по сравнению с истинной потребностью [40].

Симвастатин назначали в начальной дозе 20 мг/сут однократно вечером. Под контролем показателей липидного обмена у части больных дозировку увеличивали - если в течение 4 недель стартовой терапии не был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП ($< 2,6$ ммоль/л), доза препарата удваивалась до 40 мг/сут. Все пациенты с СД-2, применявшие симвастатин в дозе 40 мг/сут., достигли целевого уровня ХС ЛПНП.

Квадротерапия давала максимальную коррекцию показателей углеводного, липидного баланса. Показатели важнейших метаболических и функциональных показателей в данной группе сопоставимы с аналогичными показателями мужчин соответствующего возраста и веса без СД-2.

Обращает внимание меньшее количество пациентов в 3 группе, которым пришлось прибегнуть к началу инсулинотерапии, хотя стаж СД-2 был практически одинаковым во всех группах. Возможно, агрессивное ангиопротекторное воздействие (и на микро-, и на макрососудистый сегмент) опосредованно оказало определенное положительное панкреатотропное воздействие. К тому же в данной группе наблюдалась максимальная коррекция индекса НОМА-IR и устранение феномена асептического системного воспаления с повышением уровня СРП.

Только в 3 группе показатели альбуминурии за 7-летний период наблюдения достоверно не ухудшились. Нефропротективный эффект ингибитора АПФ+индапамида без макрососудистого протективного действия симвастатина является недостаточным, необходима комбинация этих препаратов.

Назначение симвастатина сопровождалось снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий – инфарктов миокарда, инсультов, потребности в проведении операций по реваскуляризации миокарда).

Отмечено уменьшение прогрессирования клинических симптомов макро- и микрососудистых поражений нижних конечностей с формированием синдрома диабетической стопы, что сопровождалось резким снижением количества операций на нижних конечностях и госпитализаций в хирургические отделения.

Квадротерапия сопровождалась кардиопротекторным эффектом с замедлением формирования синдрома сердечной недостаточности.

Прием симвастатина сопровождался снижением количества мозговых инсультов. Обращает внимание снижение частоты формирования тяжелой энцефалопатии, одного из наиболее тягостных осложнений СД-2, существенно ухудшающего качество жизни больных, нарушающих их социальную адаптацию и возможность самостоятельно финансировать свое лечение. Квадротерапия в разы увеличивает стоимость лечения СД-2, но в то же время эффективная профилактика осложнений СД-2 создает предпосылки для способности пациентов к финансовому обеспечению этой терапии.

Механизм энцефалопротективного эффекта квадротерапии, скорее всего, многокомпонентен. Безусловно важное значение имеет отсутствие тяжелых гипогликемий, стабильность артериального давления. К тому же статины, кроме прямого гиполипидемического действия, имеют ряд плейотропных эффектов - противовоспалительный, антиоксидантный, антитромботический, нормализуют функцию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных элементов сосудистой стенки, апоптоз, способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка [41]. Многочисленные клинические исследования доказывают наличие нейропротекторных эффектов статинов [42]. Симвастатин замедляет прогрессирование поражения белого вещества головного мозга [43], улучшает церебральную перфузию [44], оказывает протекторное действие в виде увеличения объема антиоксидантных возможностей мозга [45], снижает экспрессию гена матриксной металлопротеиназы в эндотелиальных клетках с протекторным действием на проницаемость гематоэнцефалического барьера [46]. Нейропротекторное действие симвастатина связывают также с тем, что он высоколипофильный и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, препарат активизирует эндотелиальную оксидазотсинтазу с повышением уровня эндотелиального оксида азота и уменьшением вазоспастических реакций [47, 48]

Наличие у части пациентов стеатоза печени и высокие риски развития этого осложнения у пациентов с МС мотивировало к систематическому контролю показателей АСАТ, АЛАТ, креатинина и билирубина. Длительная терапия симвастатином не сопровождалась появлением клинических, биохимических или эхосонаскопических признаков поражения печени, что согласуется с другими исследованиями [49].

Таким образом, многоцелевая терапия СД-2 при систематическом выполнении дает наилучший отдаленный результат и практически нивелирует многочисленные отрицательные воздействия СД-2.

Использование комбинированной многокомпонентной терапии позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза СД-2, корректировать различные метаболические нарушения (глико-липидемическая коррекция), минимизировать риски побочных эффектов (гликемическая и весовая стабильность) и реально замедлить прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений.

Выводы. Достижение гликемического контроля является необходимым, но не достаточным условием эффективной курации больных СД-2.

Достижение близких к нормальным показателей HbA1c без коррекции баланса липидов не обеспечивает снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Снижение частоты микро- и макрососудистых событий возможно только при расширении комплексной сахароснижающей терапии с применением статинов и нефропротекторов – многоцелевой многокомпонентной терапии, нацеленной на коррекцию гипергликемии, артериальной гипертонии и гиперлипидемии.

Квадротерапия предотвращает прогрессирование поражения почек, миокарда и головного мозга (эффект нефро-, кардио- и энцефалопротекция).

Органопротективные эффекты (нефро-, кардио-, энцефалопротекция) наблюдаются только при постоянной квадротерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2008. *Diabetes Care*. 2008;9:S12–S54. doi: 10.2337/dc08-S012.
2. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2007;9:765–775. doi: 10.1001/jama.298.7.765.
3. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;9:580–591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
4. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;9:1765–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
5. Gerstein HC. Is it possible to reduce cardiovascular risk with glucose-lowering approaches? *Nat Rev Endocrinol*. 2009;9:270–275. doi: 10.1038/nrendo.2009.49.
6. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2008;9:166–176. doi: 10.1093/eurheartj/ehm518.

7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545– 2559.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ; ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
10. Rustenbeck I, Baltrusch S, Tiedge M. Do insulinotropic glucose-lowering drugs do more harm than good? The hypersecretion hypothesis revisited *Diabetologia*.2010;53:2105–2111. doi: 10.1007/s00125-010-1839-0.
11. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86(3):247–53.
12. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus.*Endocr Rev*. 2008;29:42–61. doi: 10.1210/er.2007-0015.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;9:193–203. doi: 10.2337/dc08-9025.
14. Bilinska M, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I, Piotrowicz R. 'Warm-up' phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coron Artery Dis*. 2007;9:455–462. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282a30676.
15. Fonseca VA. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(suppl 2):151–56.
16. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Ki AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metab Clin and Experim* 2011;60:1–23.
17. Khaled AA, Sekaran M, Ikram SI. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view. *Biomedical Research* 2010;21(2):147–55.
18. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1895–1902.
19. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, et al. 2009 Ramadan Study Group Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1237–1242.
20. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl 4):32–42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.

21. Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. *Metabolism*. 2008;57:1038–1045. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.038.
22. Rustenbeck I, Baltrusch S, Tiedge M. Do insulinotropic glucose-lowering drugs do more harm than good? The hypersecretion hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2010;53:2105–2111. doi: 10.1007/s00125-010-1839-0.
23. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*. 2009;46:279–284. doi: 10.1007/s00592-008-0083-2.
24. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, Jacobsen J, Thomsen RW, Schmitz O, Sørensen HT, Rungby J. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:515–522. doi: 10.1002/dmrr.971.
25. Barnett A., Allsworth J., Jameson K. A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1493–1507.
26. Nichols G.A., Gomez-Camirero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:96–102.
27. Hermansen K., Mortensen L.S. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2007;30:1127–1142.
28. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10:306–315.
29. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010;375(9733):2267–2277.
30. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31:737–746.
31. Schütt M., Kern W., Zimmermann A. Association of antidiabetic therapies to glycemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabet*. 2010;118:490–495.
32. Janghorbani M., Amini M., Salehi-Marzijarani M. Weight change, blood pressure, lipids and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2011;58:141–149.
33. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;9:b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.]
34. Dervaux N., Wubuli M., Megnien J.L. Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2008;201:413–417.

35. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL.: Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2070– 2080.
36. Rodríguez-Moctezuma J.R., Robles-López G., López-Carmona J.M. Effect of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:189–192.
37. Lee C.G., Boyko E.J., Barrett-Connor E. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2381–2386.
38. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving NH, Pedersen O.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 580– 591.
39. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: методичні рекомендації / Українська асоціація кардіологів і Українська асоціація ендокринологів; уклад.: О.І. Мітченко, В.В. Корпачев та ін. — К., 2009. — 29 с
40. Митченко Е.И. Актуальность метаболического синдрома в профилактике острых сердечно-сосудистых событий: преувеличение риска или недооценка очевидного? // Украинський кардіологічний журнал. — 2009. — Додаток 1. — С. 185-191
41. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию // Серце і судини.— 2011. — № 1. — С. 6-19.
42. Mok V.C., Lam W.W., Chen X.Y. et al. Statins for asymptomatic middle cerebral artery stenosis: the regression of cerebral artery stenosis study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 28. — P. 18-25.
43. Mok V.C., Lam W.W., Fan Y.H. et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study // *J. Neurology.* — 2009. — Vol. 256. — P. 750-757.
44. Ebinger M., Bruneker P., Schultze-Amberger J. et al. Cerebrovascular effects of statins in patients with leukoaraiosis // Abstracts of European Stroke conference. — Hamburg, Germany, 24–27 May 2011. — P. 177.
45. Beretta S., Librizzi L., Carone D. et al. Acute effect of intravascular statins in focal cerebral ischemia are dependent on blood brain barrier permeability // Abstracts of European Stroke conference.— Hamburg, Germany, 24-27 May 2011. — P. 339.
46. Reuter B., Rodemer C., Grudzenski S. et al. Gene expression analysis of matrix metalloproteinases their inhibitors in an in vitro // Abstracts of European Stroke conference. — Hamburg, Germany, 24-27 May 2011. — P. 362.
47. Chou S.H., Smith E.E., Badjatia N., Nogueira R.G., Sims J.R. 2nd, Ogilvy C.S., Rordorf G.A., Ayata C. A randomized, doubleblind, placebocontrolled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 2008. — Vol.39.— P.2891-2893.

48. Prinz V., Endres M. The Acute (Cerebro) Vascular Effects of Statins// Anesthesia and Analgesia. — 2009. — Vol. 109, № 2. — P.572-584.

49. Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И., Ивашкин В.Т. Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6. — 70-75.

Резюме

Комплексная терапия сахарного диабета 2 типа в условиях реальной клинической практики: отдаленные метаболические и клинические последствия

Журавлёва Л.В., Моисеенко Т.А., Ведяева Л.В.

В условиях реальной клинической практики в течение длительного отрезка времени (2009-2015 гг.) наблюдали за группой из 93 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с признаками метаболического синдрома, которые постоянно использовали различные схемы лечения. Анализировали результаты лечения такими комплексами: 1) гликлазид-метформин; 2) гликлазид-метформин-ингибитор АПФ+индапамид; 3) гликлазид-метформин-ингибитор АПФ+индапамид-мимвастатин. Определяли в сыворотке крови больных уровень инсулина, HbA1c, глюкозы, трансаминазы, С-реактивного протеина, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, микроальбумин мочи, проводилось ультразвуковое исследование миокарда, почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, электрокардиографическое исследование. Учитывалось количество сердечно-сосудистых событий и иных осложнений СД-2.

Использование гликлазида МВ и метформина сопровождалось достижением близким к нормальным значениям HbA1c без коррекции баланса липидов, при этом не наблюдалось снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Органопротективные эффекты (нефро-, кардио-, энцефалопротекция) наблюдаются только при постоянной комплексной сахароснижающей терапии с применением статинов и нефропротекторов (гликлазид МВ, метформин, ингибитор АПФ+индапамид, симвастатин). Использование данной схемы сопровождается максимальной метаболической коррекцией.

Ключевые слова: лечение сахарного диабета 2 типа, метаболический синдром

Резюме

Комплексна терапія цукрового діабету 2 типу в умовах реальної клінічної практики: віддалені метаболічні та клінічні наслідки

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А., Ведяєва Л.В.

В умовах реальної клінічної практики протягом тривалого часу (2009-2015 рр.) спостерігали за групою з 93 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з ознаками метаболічного синдрому, які постійно використовували різні схеми лікування. Аналізували результати лікування такими комплексами: 1) гліклазид-метформін; 2) гліклазид-метформін-інгібітор АПФ+індапамід; 3) гліклазид-метформін-інгібітор АПФ+індапамід-симвастатин. Визначали в сироватці крові хворих рівень інсуліну, HbA1c, глюкози, трансаміназ, С-реактивного протеїну, загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, мікроальбумін сечі, проводилося ультразвукове дослідження міокарда, нирок, печінки, жовчного міхура, щитовидної залози, електрокардіографічне дослідження. Враховувалася кількість серцево-судинних подій і інших ускладнень ЦД-2.

Використання гліклазиду МВ і метформіну супроводжувалося досягненням близьких до нормальних значень HbA1c без корекції балансу ліпідів, при цьому не спостерігалось зниження частоти серцево-судинних подій. Органопротективні ефекти (нефро-, кардіо-, енцефалопротекція) спостерігаються тільки при постійній комплексній цукрознижувачій терапії із застосуванням статинів і нефропротекторів (гліклазид МВ, метформін, інгібітор АПФ+індапамід, симвастатин). Використання даної схеми супроводжується максимальною метаболічною корекцією.

Ключові слова: Лікування цукрового діабету 2 типу, метаболічний синдром

Resume

Combined therapy of type 2 diabetes in clinical practice: long-term metabolic and clinical consequences

L. Zhuravlyova, T. Moyseenko, L. Vedyayeva

In clinical practice for an extended length of time (2009-2015 years) a group of 93 middle-aged men (45-59 years) with type 2 diabetes mellitus (DM-2) with signs of the metabolic syndrome, which is constantly used different treatment regimens, was observed. We analyzed results of treatment by such complexes: 1) gliclazide-metformin; 2) gliclazide-metformin-ACE inhibitor+indapamid; 3) gliclazide-metformin-ACE inhibitor+indapamid-simvastatin. The levels of insulin, HbA1c, glucose, transaminases, C-reactive protein, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, microalbumin in urine were determined in the serum of patients, ultrasound investigation of myocardium, kidneys, liver, gallbladder, thyroid gland as well as electrocardiography were performed. The number of cardiovascular events and other complications of type 2 diabetes were considered.

The use of metformin and gliclazide MB was accompanied by achievement of a close to normal levels of HbA1c without correction of lipid balance, while there was no reduction in cardiovascular events. Effects of organs protection (nephro-, cardio-, entsefaloprotection) are observed only at a constant complex glucose-lowering therapy with statins and nephroprotective preparations (gliclazide MB, metformin, ACE inhibitor + indapamid, simvastatin). Usage of this scheme is accompanied by a maximum of metabolic correction.

Key words: treatment of type 2 diabetes, metabolic syndrome