

шение целостности клеточной мембраны приводит к утилизации клетки в процессе некроза [2, 7].

Снижение показателя Fas-рецептора апоптоза (CD95) при впервые выявленном СД1, вероятно, свидетельствует о дефиците внутриклеточной АТФ, преобладании интенсивности аутоиммунного процесса и некротической гибели клеток.

При LADA аутоиммунный процесс развивается постепенно; образования АТФ и, вероятно, сохраненного функционирования митохондрий достаточно для завершения апоптотической программы β -клеток.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности LADA.

2. Высокий уровень антител и сниженные показатели Fas-рецептора апоптоза (CD95) указывают на преобладание интенсивности аутоиммунного процесса по сравнению с процессом апоптоза при СД1.

3. Вместе с тем Fas-рецептор CD95 лишь косвенно свидетельствует о запуске процесса программированной клеточной гибели. Быстротечность процесса апоптоза затрудняет исследование. В дальнейшем представляет интерес изучение роли лиганда Fas-L, так как пусковым моментом в реализации программированной клеточной гибели является взаимодействие Fas-рецептора с Fas-лигандом.

4. Повышение уровня ИЛ-8 может свидетельствовать о развитии нарушения микроциркуляции уже в начальных стадиях СД1 и LADA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Нарушение жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа: Учебное пособие. — М., 2002.
2. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. — М., 2002.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. — М., 2002.
4. Кононенко И. В., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. — 2003. — № 2. — С. 42—48.
5. Миронова Г. Е. // Якут. мед. журн. — 2003. — С. 64—67.
6. Мохорт Т. В., Мельнов С. Б., Горанов В. А. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 8—13.
7. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб., 1996.
8. Чистяков Д. А., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 52—57.
9. Bosi E. P. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 840—844.
10. Field L. L. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 21—35.
11. Gambelungho G. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 52. — P. 565—573.
12. Leslie R. D. G., Atkinson M. A., Notkins A. L. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 3—14.
13. Lohmann T., Kellner K., Verloren H. S. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1005—1010.
14. Nagata S., Suda T. // Immunol. Today. — 1995. — Vol. 16. — P. 39—43.
15. Ou D., Metzger D. L., Wang X. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 1678—1688.
16. Scherthaner G. // Международный журнал "Метаболизм" по факсу. Ежегодный обзор. — 2002. — Т. 4. — С. 8—10.
17. Seissler J., De Sonnaville J. J., Morgenthaler N. G. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 891—897.
18. Tuomi S., Carlsson A., Li H. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 150—157.
19. WHO/ADA Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1183—1197.
20. Zimmet P. Z., Turner R., McCarty D. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 2. — P. 59—64.

Поступила 28.09.04

© О. М. Смирнова, 2005

УДК 616.379-008.64-085

О. М. Смирнова

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Сегодня стало очевидным, что прогноз ВОЗ, предполагавшей, что к 2025 г. число больных СД в мире составит 300 млн человек, будет превышен. Социальное значение СД возрастает в течение последних десятилетий в связи с угрожающим увеличением частоты заболеваемости, тяжестью осложнений, высокой стоимостью лечения, существенным сокращением продолжительности жизни пациентов и возрастающей смертностью [1]. Установлено, что развитие СД существенно сокращает продолжительность жизни, причем чем моложе возраст, в котором дебютирует заболевание, тем на большее число лет сокращается продолжительность жизни [2, 3].

Развитию СД предшествует ряд стадий нарушения толерантности к углеводам. Так, если жизнь пациента представить в виде стрелки (рис. 1), то

видно, что от состояния нормы через стадию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), развитие СД типа 2 (СД2), осложнений диабета заболевание приводит к смерти. При таком понимании болезни возникает вопрос: возможна ли профилактика СД и его осложнений? В отношении СД2 можно ответить утвердительно. Первичная профилактика болезни подразумевает воздействие до начала болез-

Рождение \rightleftharpoons НТГ \rightleftharpoons СД2 \rightarrow Осложнения \rightarrow Смерть (норма)



Рис. 1. Развитие НТГ.



Рис. 2. Двойной дефект при СД2: мишени для лечения.

ни; наличие специфической мишени, т. е. этиологической детерминанты; продолжение эффекта после прекращения терапии.

Опубликованы результаты многих исследований, которые убедительно доказали, что медикаментозные и немедикаментозные воздействия могут препятствовать переходу стадии НТГ в СД2.

Возможность профилактики СД2 подтверждена следующими исследованиями:

- Da Qing (1997 г.). Диета, нагрузка;
- DPP (2000 г.). Плацебо, метформин, диета;
- DPS (2001 г.). Диета, нагрузка;
- Stop NIDDM (2002 г.). Плацебо, акарбоза, диета;
- XENDOS (2002 г.). Диета, нагрузка, орлистат;
- TRIPOD (2002 г.). Тиазолидиндионы.

В исследовании Da Qing отмечено снижение частоты развития СД2 у лиц с НТГ под действием диеты и физической нагрузки на 42%, в Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) — на 58%, в Diabetes Prevention Programme — на 58%.

Установлено также снижение риска развития СД2 у лиц с НТГ при назначении следующих фармакологических препаратов: метформина (DPP) — на 31%, акарбозы (Stop NIDDM) — на 25%, орлистата (XENDOS) — на 37%, троглитазона (TRIPOD) — на 55%.

После того как диабет манифестировал, необходимо безотлагательно начать лечение, используя весь арсенал средств. Лечение должно быть патогенетически оправданным. Основными звеньями патогенеза в развитии СД2 являются инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина и избыточная продукция глюкозы печенью (рис. 2).

Результаты многолетнего британского исследования UKPDS показали, что главными факторами риска прогрессирования сосудистых осложнений СД являются гипергликемия, гипертония и нарушения липидного спектра. Это позволило сформулировать понятия консервативной и интенсивной стратегии лечения диабета (рис. 3).

Консервативная стратегия предусматривает монотерапию диетой или в случае необходимости добавление пероральных препаратов в течение 1-го года. Главная ее цель — ликвидация острых симптомов заболевания.

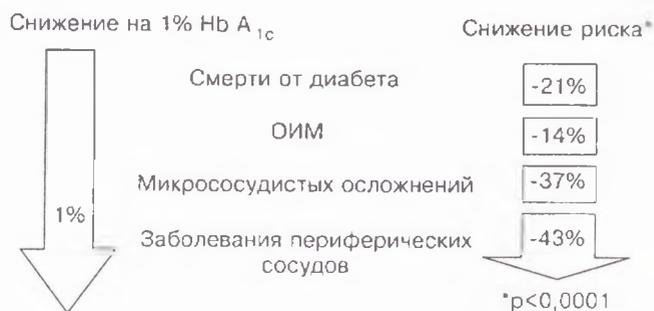


Рис. 3. Уроки UKPDS: лучший контроль приводит к меньшим осложнениям.

Интенсивная стратегия — это агрессивная терапевтическая стратегия медикаментозного вмешательства немедленно после установления диагноза СД2. Главная ее цель — быстрое снижение гипергликемии и содержания HbA_{1c} до необходимых значений, чтобы свести к минимуму риск как острых, так и хронических осложнений СД.

Современные тенденции в лечении СД предусматривают раннюю диагностику заболевания, возможно, на стадии НТГ, поскольку имеется реальная возможность предотвратить развитие или значительно отдалить манифестацию заболевания. После манифестации необходимо стремиться к достижению целевых значений гликемии в самые короткие сроки, т. е. использовать интенсивную (агрессивную) стратегию лечения. Необходимо применять нефармакологические (диета, дозированная физическая нагрузка, контроль массы тела) и фармакологические (пероральные сахароснижающие препараты) средства на стадии НТГ, использовать комбинированную терапию на ранних этапах заболевания для многосторонней коррекции метаболических нарушений и весь арсенал сахароснижающих средств, включая инсулинотерапию, как можно раньше и в достаточных дозах.

Все препараты, которые применяют для лечения СД2, влияют либо на секреторный ответ β-клетки, т. е. являются секретогенами, либо на инсулинорезистентность, способствуя усилению поглощения глюкозы периферическими тканями или уменьшая всасывание глюкозы из кишечника. К секретогенам относятся производные сульфонилмочевины (манинил, амарил, диабетон и др.) и глиитиниды, вещества не являющиеся производными сульфонилмочевины, но действующие на β-клетки схожим образом. К ним относятся репаглинид (производное бензойной кислоты) и старликс (производное D-фенилаланина). Это короткодействующие препараты иначе называют прандиальными регуляторами. Для преодоления инсулинорези-

Таблица 1
Целевые значения гликемии (в ммоль) для больных СД2

Показатель	Здоровые	Компенсация	Декомпенсация
Hb A _{1c} , %	< 6,5	6,5—7,0	> 7,0
Самоконтроль глюкозы крови натощак	< 5,5	5,5—6,5	> 6,5
Постпрандиальный уровень глюкозы	< 7,5	7,5—9,0	> 9,0

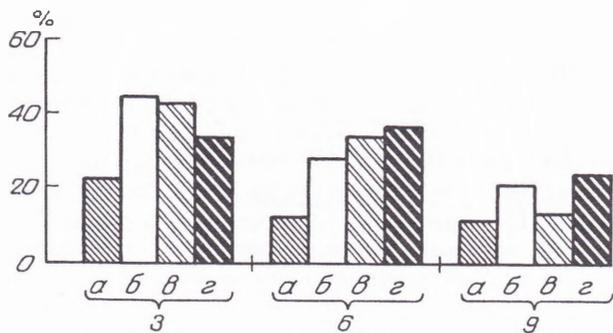


Рис. 4. Снижение эффективности сахароснижающей терапии при монотерапии (данные больных с ожирением).

а — диета/упражнения, б — сульфаниламочевина, в — метформин, г — инсулин. По оси ординат — пациенты, достигшие целевых значений, по оси абсцисс — длительность лечения (в годах).

стентности используют бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (актос, авандия). Для снижения поступления глюкозы из кишечника используют ингибитор α -глюкозидаз — акарбозу (глюкобай).

Все лечебные мероприятия должны быть направлены на достижение целевых значений гликемии, представленных в табл. 1 [2].

Достижению хорошего метаболического контроля могут препятствовать многие факторы. Среди них наиболее важными являются прогрессирующее нарастание гипергликемии, связанное с угасанием секреторного ответа; ограниченные возможности монотерапии (наличие 2 эндокринных дефектов, дополнительных побочных действий используемых препаратов, невозможности приостановить прогрессирование болезни); субоптимальная комплаентность в лечении (в связи с необходимостью назначения нескольких препаратов). Все это приводит к выводу о необходимости раннего начала комбинированной терапии СД препаратами разнонаправленного действия.

Проведенные в разных странах сравнительные исследования эффективности сахароснижающей терапии при использовании монотерапии убедительно доказали, что с нарастанием срока заболевания количество пациентов, имеющих удовлетворительную компенсацию, неуклонно уменьшается даже при использовании инсулинотерапии (рис. 4). Для решения возникшей проблемы следует прибегнуть к комбинированной терапии.

Комбинированная терапия — использование в случае неэффективности монотерапии первым сахароснижающим препаратом, назначенным в максимальной дозе, сочетания препаратов разных групп. Комбинированную терапию назначают в случае неэффективности монотерапии первым сахароснижающим препаратом. К максимальной дозе первого препарата добавляют другое лекарственное средство. Возможно сочетание 3 препаратов, если терапия максимальными дозами 2 предшествующих препаратов неэффективна.

При этом возникает ряд важных вопросов, на которые необходимо ответить. Во-первых, целесообразно ли сочетание сахароснижающих препаратов? Во-вторых, когда по срокам необходимо начинать комбинированную терапию? И, наконец, какие сочетания препаратов оптимальны? Важным

аспектом, кроме всего прочего, является и стоимость лечения. На первый поставленный вопрос дан однозначный ответ — комбинированная терапия препаратами разнонаправленного действия доказала свою высокую эффективность. Бессмысленным представляется лишь сочетание 2 препаратов, относящихся к группе секретогенов. Поскольку эти препараты действуют через рецепторы сульфаниламочевины, при их введении возможна активация секреции инсулина β -клетками лишь одним из них. В отношении препаратов периферического действия доказано, что их сочетание между собой возможно, поскольку их механизмы действия различны. Более того, установлено, что метформин действует преимущественно на печень, а тиазолидиндионы — на мышцы и жировую ткань. Акарбоза, "работающая" только в кишечнике, не мешает ни одному из указанных препаратов.

Тактика комбинированной терапии такова: при проведении монотерапии первым сахароснижающим препаратом увеличивают его дозу до максимальной. При неэффективности добавляют к нему препарат другой группы в среднетерапевтической дозе. При недостаточной эффективности комбинации увеличивают дозу второго препарата до максимальной. Возможна комбинация 3 препаратов, если максимальные дозы предшествующих неэффективны.

Начать комбинированную терапию следует довольно рано, однако к этому должны быть определенные показания. Таким показанием, безусловно, является невозможность достижения целевых значений гликемии одним из препаратов, с которого начато лечение. В этом случае комбинированная терапия позволяет максимизировать эффективность для достижения почти нормального контроля; минимизировать побочные действия за счет низкой дозировки; представляет собой более общий подход к лечению метаболического синдрома.

Возможны различные комбинации препарата. Наиболее часто употребляемыми являются следующие: секретогены + метформин + тиазолидиндионы + акарбоза; инсулинотерапия + секретогены + метформин + тиазолидиндионы + акарбоза.

Необходимо напомнить, что при наличии относительного дефицита инсулина применение препаратов периферического действия требует обязательного назначения секретогенов, поскольку их действие проявляется в том случае, если в крови имеется достаточно инсулина эндогенного или экзогенного происхождения. Преимущество бигуа-

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности комбинированной терапии первым сахароснижающим препаратом у больных СД2

Схема лечения	Снижение уровня $Hb A_{1c}$, %	Уменьшение гликемии натощак, ммоль/л
Препарат СМ + метформин	~1,7	~3,6
Препарат СМ + троглитазон	~0,7—1,8	~3,0
Препарат СМ + акарбоза	~1,3	~2,2
Репалинид + метформин	~1,4	~2,2

Примечание. СМ — сульфаниламочевина.

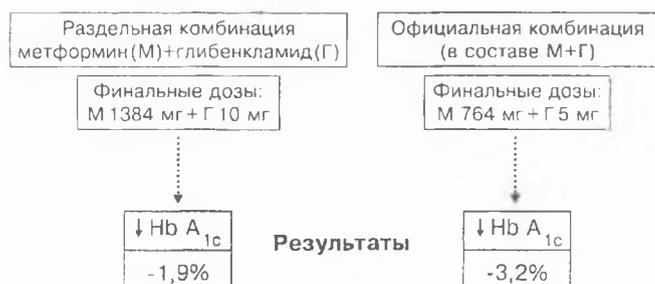


Рис. 5. Эффективность глибомета (раздельная комбинация).

нидов при лечении СД2 заключается в том, что они способствуют снижению массы тела, не вызывают гипогликемий, не изменяют уровень инсулина плазмы и несколько снижают содержание триглицеридов и липопротеидов низкой плотности; могут снижать аппетит.

Сравнительная эффективность разных вариантов комбинированной терапии представлена в табл. 2.

Особое место в лечении СД2 занимают комплексные сахароснижающие препараты, в состав которых входят секретогены и препараты периферического действия: глибомет (метформин + глибенкламид), метаглип (метформин + глипизид).

В отечественной клинической практике наиболее широко применяется и хорошо себя зарекомендовал глибомет (фирма "Берлин-Хеми"). Глибомет — фиксированная комбинация 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина гидрохлорида. Способ применения и дозы: начальная доза — 1 таблетка в день перед едой или во время еды с постепенным пошаговым подбором дозы; оптимальная дозировка — по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером); максимальная суточная доза — 5 таблеток в сутки.

Мы провели изучение эффективности глибомета при лечении 15 больных СД2. Через 12 нед от начала приема препарата отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} с $9,7 \pm 1,6$ до $6,9 \pm 0,4\%$. Достоверно снизились гликемия натощак и среднесуточная гликемия [4]. Интересные данные получены группой авторов [5] по оценке эффективности и стоимости лечения у больных СД2. В данной работе при использовании глибомета по сравнению с раздельной комбинацией и монотерапией были достигнуты достоверно лучший метаболический контроль, а также, по мнению самих пациентов, более высокое качество жизни (рис. 5). При этом

коэффициенты затраты/эффективность и затраты/полезность оказались самыми низкими в группе лиц, получавших глибомет, и самыми высокими при применении глибенкламида и метформина раздельно: 906 и 3767, 3724 и 20 762 соответственно [6]. При этом суммарные дозы препаратов и степень снижения уровня HbA_{1c} существенно различались. На основании полученных данных были сделаны важные выводы: пациенты, получающие глибомет, значительно реже пропускали прием препарата; у больных, принимающих глибомет, затраты на достижение хорошего и удовлетворительного контроля были наименьшими.

Заключение

Достижение целевых значений гликемии в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Европейской группы по политике в лечении СД является не только необходимостью, но и обязанностью врача-диабетолога. Для достижения этих целей в нашем распоряжении имеются высокоэффективные комбинированные препараты, удобные для приема и доступные каждому пациенту. Разумеется, их следует назначать при наличии определенных показаний. Начинать комбинированную терапию необходимо как можно раньше, ориентируясь на уровень HbA_{1c}. Невозможность достижения в некоторых случаях целевых значений гликемии не освобождает врача от необходимости хотя бы попытаться это сделать, особенно в отношении пациентов, находящихся в дебюте заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 21.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
4. Соловьева О. Е., Горелышева В. А., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. — 2003. — № 1. — С. 36–38.
5. Тюрина И. В., Воробьев П. А. и др. // Пробл. Стандарт. Здравоохран. — 2003. — № 8. — С. 14.
6. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П. А. Воробьева. — М., 2000.

Поступила 05.11.04