

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Караченцев Ю. И., Казаков А. В., Романова И. П., Кравчун Н. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua

Семейная медицина в настоящее время широко распространена в странах Европы, занимая ведущее место в оказании медицинской помощи населению.

Как свидетельствуют данные мировой статистики, более 80 % всех проблем, связанных со здоровьем, в развитых странах решаются в первичном звене здравоохранения [1, 2]. Решает эти проблемы на практике врач новой для Украины формации — врач общей практики (семейный врач), круглосуточно отвечающий за своих пациентов, гарантируя им необходимую медицинскую, психологическую и социальную помощь [3–6]. Ни в каком другом разделе медицины не уделяется столько внимания пациенту во взаимосвязи с членами его семьи.

Семейная медицина ответственна за всеобъемлющее лечение, в глазах пациента она отвечает за него даже тогда, когда он временно лечится у узких специалистов; именно семейным врачом осуществляется координация лечения, поддержка пациента, помощь сориентироваться в сложном и неоднозначном медицинском мире [7, 8].

Основу деятельности семейной медицины составляют четыре принципа: постоянство, всесторонность, синтез проблем, высокий профессионализм [9]. Организация службы семейной медицины должна способствовать улучшению эффективности оказания лечебно-профилактической помощи на-

селению. Различают два вида работы специалистов службы семейной медицины. Первый вид — это совместная деятельность с врачами таких специальностей как кардиологи, гастроэнтерологи, эндокринологи и др. Второй вид предполагает осуществление функций без посредников, то есть когда семейный врач проводит соответствующие лечебные мероприятия, не консультируясь со своими коллегами. Семейный врач или врач общей практики — это высококвалифицированный специалист в различных областях медицины.

Важным аспектом семейной медицины является система профилактических мероприятий. Выделяют заболевания, наличие которых уже представляют угрозу для жизни больного. К таким заболеваниям относятся, в частности, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) [9].

Вопросы лечения СД, в первую очередь СД 2 типа, являются приоритетными, поскольку в последние десятилетия наблюдается значительный рост этой патологии [10, 11]. В Европейских странах распространенность СД в общей популяции составляет 4–6 % [12].

По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF) к 2030 году в мире ожидается увеличение числа больных СД 2 типа до 552 млн (в 2011 году этот пока-

затель составлял 366 млн) [13]. В Украине, как и во всем мире, число больных СД увеличивается, в основном, за счет СД 2 типа. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, по состоянию на 01.01.2013 г. в нашей стране насчитывается 1311,3 тыс. больных СД, из них — 90 % больных СД 2 типа [14].

Хорошо известно, что СД является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов [15–17]. Современная терапевтическая стратегия борьбы с СД направлена на максимально эффективное предупреждение прогрессирования заболевания и его осложнений, причиной которых является хроническая гипергликемия. Акцент также делается на устранение сопутствующих факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений (повышение артериального давления, высокий уровень липидов, увеличение массы тела, изменение коагуляционных свойств крови и т. д.) и связанных с этим затрат [18–21].

Успех лечения СД 2 типа определяет, с одной стороны, прогноз жизни пациентов, а с другой — снижение финансовых расходов на лечение этого тяжелого хронического заболевания.

В соответствии с реформой здравоохранения, реализующейся в настоящее время в Украине, лечение СД 2 типа, в первую очередь, осуществляется врачами общей практики, а на определенных этапах, в частности, при назначении инсулинотерапии — эндокринологами [22].

Учитывая вышеизложенное, именно врачи общей практики должны хорошо разбираться в вопросах патогенеза, диагностики и основных направлений лечения СД 2 типа.

По словам члена-корреспондента Российской академии наук, директора НИИ Диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ М. В. Шестаковой, одним из важнейших факторов успеха в лечении СД 2 типа являются: обучение специалистов-диабетологов, среднего медицинского персонала; продолжение деятельности образовательных школ для пациентов с СД; развитие персонализированной медицины, индивидуально направленной на каждого

конкретного пациента, в частности, совместное ведение пациентов специалистами разных нозологий, что полностью соответствует концепции передового многофакторного подхода к управлению заболеванием [23].

Сахарный диабет 2 типа является серьезным хроническим заболеванием. В подавляющем большинстве случаев диагностика и лечение этой патологии с регулярным контролем возможных осложнений возлагаются на семейного врача. Доктору следует помнить о том, что течение СД 2 типа более благоприятное по сравнению с СД 1 типа. Однако именно при втором типе заболевания значительно повышен риск развития макрососудистых осложнений, сосудистых катастроф, а значит и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Очень важным является многофакторный подход к лечению больных СД 2 типа: коррекция углеводного обмена, постоянный мониторинг артериального давления (АД), уровня холестерина (ХС) в крови и других показателей [24].

Достижение компенсации гликемии на протяжении максимально длительного времени является одним из основных направлений терапии. С помощью лечебных мероприятий, направленных на снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), контроля АД и уровня ХС, часто сопутствующие осложнения диабета могут быть предотвращены [15, 16, 25–27].

Ранее нами уже были представлены результаты лечения больных СД 2 типа комбинированным сахароснижающим препаратом Трипрайд (Микро Лабс Лимитед, Индия), в том числе и с учетом отдаленных результатов терапии [28, 29]. По результатам проведенного исследования сделано заключение, что при назначении Трипрайда достигается снижение HbA_{1c} на 0,6 %, что сопоставимо с одновременным назначением трех препаратов, снижающих уровень HbA_{1c} на 0,4; 0,3; 0,5 %, соответственно) и требует меньших материальных затрат. В связи с этим, стоимость терапии комбинированным препаратом Трипрайдом будет ниже, чем одновременное назначение комбинации препаратов из трех групп: сульфонилмочевины, бигуанидов и пиоглитазона каждому пациенту.

В совместных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) от 2012 года, в которых резюмированы результаты крупных исследований последних лет в области клинической диабетологии [30], отмечается, что в ряде исследований обнаружены преимущества добавления третьего неинсулинового препарата к комбинации двух препаратов. В таких случаях состояние пациента необходимо тщательно мониторировать и избегать ситуаций, когда на протяжении многих месяцев не удается контролировать гипергликемию.

Подчеркивается, что при использовании тройных комбинаций очень важно применять препараты с взаимодополняющими механизмами действия.

Каждый препарат по отдельности действует преимущественно на одно или два патофизиологических нарушения при СД 2 типа, поэтому, с учетом сложности патофизиологии данного заболевания, маловероятно, чтобы один препарат мог длительное время обеспечивать адекватный гликемический контроль. Это отчетливо продемонстрировано еще в исследовании UKPDS: результаты лечения больных с впервые диагностированным СД 2 типа и избыточной массой тела показали, что через 3 года использования диетотерапии, метформина, сульфонилмочевины или инсулина уровень $HbA_{1c} < 7\%$ сохранялся менее чем у половины пациентов. В дальнейшем контроль уровня глюкозы продолжал ухудшаться, и через 6 лет лечения таких больных было всего 12–37%, а через 9 лет — 11–24% [31].

Для пациентов с СД 2 типа очень важным является возможность упрощения схемы пероральной антидиабетической терапии. Сочетание трех препаратов в одной лекарственной форме не только позволяет комплексно воздействовать на секрецию инсулина и инсулинорезистентность, обеспечивая долгосрочный гликемический контроль, но и значительно упрощает режим применения препарата, а значит и приводит к повышению приверженности пациента к назначаемой терапии. И если пациент с СД 2 типа находится на приеме у семейного врача, доктору значительно удобнее назначить

патогенетическую терапию, используя одну таблетированную форму.

В состав препарата Трипрайд входят: глимепирид — 2 мг, метформина гидрохлорид замедленного высвобождения — 500 мг и пиоглитазон — 15 мг. Два первых составляющих уже давно и прочно положительно зарекомендовали себя в лечении СД 2 типа. Имеется многолетняя достаточно обширная доказательная база. Относительно пиоглитазона — в последние 1–2 года появились единичные публикации касающиеся того, что прием препарата связан с увеличением риска заболевания раком мочевого пузыря [32–34]. Обращаем внимание на то, что в этих публикациях подчеркивается дозозависимый эффект и длительный прием препарата. Вместе с тем, пиоглитазон входит в последние рекомендации по лечению СД 2 типа [17], в которых подчеркиваются положительные эффекты этого препарата.

Следует помнить, что пациенты с СД 2 типа часто страдают различными заболеваниями печени, в том числе стеатозом. К настоящему времени имеются данные о том, что пациентам с жировым гепатозом показано лечение пиоглитазоном [35–37]. При стеатозе, умеренных отклонениях показателей печеночных проб от нормальных значений этот сенситаизер инсулина оказывает благоприятное действие.

Пиоглитазон не элиминируется почками, поэтому при хронических заболеваниях почек ограничений в его использовании нет.

Комбинированный трехкомпонентный сахароснижающий препарат Трипрайд может успешно назначаться больным СД 2 типа семейными врачами.

Семейному врачу необходимо понимать, что на момент выявления СД 2 типа у пациента, как правило, уже имеются микро- и макрососудистые осложнения СД, так как течение СД может длительное время быть бессимптомным. Это требует соблюдения принципов первичной и вторичной профилактики с использованием активной многокомпонентной терапии, направленной на коррекцию гипергликемии и дислипидемии, нормализацию массы тела, контроль и стабилизацию АД. Так или иначе, это требует назначения целого ряда препаратов, что зна-

чительно усложняет схему лечения для пациентов. В этих случаях с применением комбинированных препаратов удастся достичь нужного комплайенса, что позволяет получить ожидаемый терапевтический эффект и прогнозировать течение заболевания.

Доказательства улучшения приверженности больных к терапии фиксированной комбинацией по сравнению с двойной терапией разными препаратами производных сульфонилмочевины и метформина получены в двух ретроспективных когортных исследованиях с общим числом участников 1727 [38–40]. В них включались пациенты, которые только начинали лечение СД, и больные, которых переводили на прием фиксированной комбинации после монотерапии или двойной терапии. Приверженность к терапии выражалась в процентах и определялась как соотношение количества дней приема прописанных препаратов к общему количеству дней в периоде наблюдения. В общей популяции больных приверженность к лечению была выше при приеме фиксированной комбинации, чем при одновременном приеме двух препаратов — глибенкламида и метформина (84 против 76 % дней без пропусков приема таблеток; $p < 0,001$). Уровень приверженности был достоверно выше у пациентов, которых переводили с монотерапии на прием фиксированной комбинации, чем в группе переключения на двойную терапию разными препаратами глибенкламида и метформина (77 против 54 %; $p < 0,001$). Кроме того, приверженность существенно улучшалась при

переводе с двойной терапии на фиксированную комбинацию (с 71 до 87 %; $p < 0,001$).

Следовательно, назначение комбинированных сахароснижающих препаратов уже на ранних стадиях СД является вполне оправданным. На сегодняшний день выбор таких препаратов должен основываться на необходимости адекватного влияния на все звенья патогенеза СД. К таким комбинациям относятся препараты, в состав которых входят метформин и производные сульфанилмочевины — препарат Диаформ М (метформин 500 мг + гликлазид 80 мг), Дибизид М (метформин 500 мг + глипизид 5 мг), которые также могут успешно назначаться семейным врачом как в дебюте СД 2 типа, так и на различных этапах течения этой сложной патологии.

Таким образом, работа семейного врача с больными СД 2 типа требует постоянного медицинского наблюдения, многофакторного подхода, обучения пациентов самоконтролю, направлена на предотвращение развития долгосрочных хронических диабетических осложнений.

Отдаленные результаты (12 месяцев) лечения препаратом Трипрайд (Микро Лабс Лимитед, Индия) продемонстрировали его клиническую эффективность, отсутствие отрицательного влияния на уровень трансминаз, конечных продуктов азотистого обмена, снижение маркера сосудистых осложнений — микроальбуминурии, стабилизацию массы тела пациентов. Представленные результаты могут быть использованы в практике врачей семейной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Zareckij MM, Chernikov EJe, Chernikova NM. *Novosti Mediciny i Farmacii* 2009; 5-6:21-22.
- Ramsbotem SE. *Zemskij Vrach* 2001; 3(7):37-39.
- Lysenko GI, Himion V. *Simejna Medycyna* 2004; 1:3-4.
- Zareckij MM, Chernikova NM, Chernikov EJe. *Simejna Medycyna* 2009; 1:11-14.
- Garmatina Ju. *Argumenty i Fakty* 2005; 14:18-20.
- Zareckij MM, Chernikov EJe, Chernikova NM. *Zdorov'ja Ukrai'ny* 2008; 18:62.
- Chopej GV, Rogach IM. *Ohorona Zdorov'ja Ukrai'ny* 2002; 2:44-49.
- Rozencvejk Markus A, Press Ja. *Semejnaja Medicina* 2012; 1:11-14.
- Osnovnye principy semejnoy mediciny, available at: <http://www.medn.ru>.
- Dedov II. *Vestnik RAMN* 2012; 1:7-13.
- Dedov II, Shestakova MV. *Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom, Moskva, 2011: 76 p.*
- Tron'ko MD. *Zdorov'ja Ukrai'ny* 2012; 2-3(18-19):10-11.

13. Kozak BM, Tjota MY, Close KL. *J Diabetes* 2012; 4:8-17.
14. Chernobrov AD. *Endokrynologija* 2013; 18(1):32 p.
15. Ametov AS, Karpova EV. *Saharnyj Diabet* 2011; 3:80-83.
16. Ametov AS, Karpova EV, Ivanova EV. *Terapevt Arh* 2009; 81(10):20-27.
17. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36(1):11-66.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
19. Skyler JS, Bergenstal R, Buse J, et al. *Diabetes Care* 2009; 32:187-192.
20. Zilov AV. *Lechashnij Vrach* 2007; 10:32-35.
21. Ametov AS, Mel'nik AV, Karpova EV. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija, *Moskva*, 2012; 11:287-304.
22. Sokolova LK. *Ukr med chasopys* 2012; 1(87):70-74.
23. Odnim iz vazhnejshih faktorov uspeha v lechenii saharnogo diabeta 2 tipa javljaetsja pacient-orientirovannyj podhod i tesnoe sotrudnichestvo specialistov raznyh oblastej, available at: <http://www.medlinks.ru>.
24. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008; 358:580-591.
25. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija, *Moskva*, 2012: 704 p.
26. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 173-175.
27. McDonald A, Eurich DT, Mayumidar SR. *Diabetes Care* 2010; 33: 1210-1219.
28. Kravchun NA, Karacheicev JuI, Kazakov AV, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2011; 3:5-10.
29. Kravchun NA, Kazakov AV, Romanova IP, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2012; 4:73-78.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352:854-865.
32. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. *Diabetologia* 2012; 55(7): 1953-1962.
33. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. *Diabetes Care* 2011; 34:916-922.
34. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929.
35. Ahmed MH, Byrne CD. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:188-195.
36. Ong JP, Younossi ZM. *Clin Liver Dis* 2007; 11:1-16.
37. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. *Ann Med* 2011; 43:617-649.
38. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. *Clin Ther* 2002; 24(3):460-467.
39. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, et al. *Diab Obes Metab* 2003; 5(6):424-431.
40. Vlasenko MV. *Novosti Mediciny i Farmacii* 2011; 3(353):12-15