

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

Л.В. ЖУРАВЛЕВА<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; Т.А. МОИСЕЕНКО<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент; Л.В. ВЕДЯЕВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет;<sup>2</sup>Городская клиническая больница №2 г. Харьков/

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

### Резюме

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 (СД) 2-го типа, с признаками метаболического синдрома, которые постоянно использовали различные схемы лечения. Были проанализированы результаты лечения такими лекарственными комплексами: 1) гликлазид – метформин; 2) гликлазид – метформин – ингибитор АПФ + индапамид; 3) гликлазид – метформин – ингибитор АПФ + индапамид – симвастатин. Определяли в сыворотке крови больных уровень инсулина, гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), глюкозы, трансаминаз, С-реактивного протеина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, наличие микроальбуминурии, проводилось ультразвуковое исследование миокарда, почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, электрокардиографическое исследование. Учитывалось количество сердечно-сосудистых событий и иных осложнений СД 2-го типа.

Использование гликлазида МВ и метформина сопровождалось достижением близких к нормальным значений HbA<sub>1c</sub> без коррекции баланса липидов, при этом не наблюдалось снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Органопротективные эффекты (нефро-, кардио-, энцефалопротекция) наблюдались 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-го типа, метаболический синдром

Множество задач, которые решает терапия сахарного диабета (СД) 2-го типа, увеличивает фармакологическую и финансовую нагрузку на больных и общество в целом, требует от клиницистов дополнительных усилий для мотивации пациентов и создания 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 сахарным диабетом и каков оптимальный состав фармакологического вмешательства – предмет интенсивного изучения в течение последних десятилетий. Именно высокий риск кардиоваскулярных катастроф и худшие результаты выживания после неблагоприятных сердечно-сосудистых событий определяют качество и продолжительность жизни больных СД 2-го типа [1, 2]. Профилактика сердечно-сосу-

дистых 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 уровня гликемии может сопровождаться значительным повышением 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 Diamicron Modified Release (MR) Controlled Evaluation) – двойном слепом факториально рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном 215 центрами в 20 странах мира с участием 11 140 пациентов [8, 9].

Обязательным компонентом сахароснижающей терапии был избран гликлазид – препарат сульфонилмочевины второго поколения. Препарат активизирует 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

$\beta$ -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  $\beta$ -клеток [10]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что использование гликлазида с модифицированным высвобождением (гликлазид MB) 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 азобидциклооктановое 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 (ЛПНП) и уменьшению выработки свободных радикалов кислорода, в результате гликлазид обладает способностью ослаблять прогрессирование атеросклероза в сонных артериях и уменьшать массу миокарда левого желудочка у пациентов с СД 2-го типа [13]. Кардиопротекторное действие препарата связано также 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, как макро-, так и микрососудистых. Гликлазид улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину. Вследствие протективного влияния на систему гемостаза и микроциркуляции гликлазид снижает относительный риск развития новых случаев диабетической нефропатии, замедляет ее прогрессирование, способствует снижению протеинурии, может применяться у пациентов с почечной недостаточностью. Также препарат замедляет формирование поражений сетчатой оболочки глаза [15–17].

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

Одним из доказанных механизмов прогрессирования СД 2-го типа является значительное снижение функции и массы  $\beta$ -клеток [20]. При этом некоторые препараты, стимулирующие секрецию инсулина, также увеличивают выработку активных форм кислорода и вызывают оксидативный стресс, усиливающий апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [21]. Создается порочный круг – препараты сульфонилмочевины улучшают метаболический кон-

троль, но вследствие активации оксидативного повреждения  $\beta$ -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 группы сульфонилмочевины [23, 24].

Другой важнейшей проблемой сахароснижающей терапии больных СД 2-го типа является увеличение массы тела 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 больных СД 2-го типа [29]. Процент жира в организме имеет значимую связь со всеми причинами смертности от сердечно-сосудистых событий [30]. Увеличение массы повышает 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 исследования ADVANCE был комплекс гликлазида и метформина. Сахароснижающие эффекты метформина и препаратов сульфонилмочевины реализуются путем совершенно разных механизмов. 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 кардиометаболические 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 снизить потерю мышечной массы у людей пожилого возраста с СД [37].

Таким образом, только комплексный подход и коррекция всех выявленных факторов риска обеспечит уменьшение 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-го типа мужчин среднего возраста с признаками метабо-

лического синдрома с использованием нескольких стандартных комбинаций сахароснижающих, гипотензивных и кардиопротекторных препаратов. Стартовала программа в сентябре 2009 года. Состав пациентов был сходным по возрасту, состоянию питания, стажу СД 2-го типа, 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-го типа.

Условия реальной диабетологической практики внесли коррективы в дизайн исследования. Исходно всем пациентам предлагали максимально расширенный терапевтический комплекс – гликлазид МВ, метформин, ингибитор АПФ + индапамид, симва-статин. Выбор варианта терапии с большим или меньшим количеством компонентов в конечном итоге 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-го типа, которые в течение длительного периода (2009–2015 гг.) придерживались приема 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, симва-статин (группа ГМиАПФС).

## Материалы и методы исследования

Было обследовано в условиях эндокринологического отделения КЗОЗ «ОКБ - ЦЭМП и МК» г. Харьков и эндокринологического поликлинического отделения городской клинической больницы №2 г. Харьков 93 мужчины среднего возраста (45–59 лет), больных СД 2-го типа, с признаками метаболического синдрома (МС) по критериям IDF (2005). У обследованных больных была артериальная гипертензия 1–2-й степени, избыточная масса тела или ожирение. Из состава исследуемых были исключены 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 исключения СД и у которых после предусмотренных протоколом обследований не было выявлено нарушений углеводного обмена.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories) с вычислением показателя HOMA-IR. Учитывали стандартные биохимические показатели: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глю-

тамилтранспептидаза (ГТПП), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин, С-реактивный протеин (СРП). Определение уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) проводили 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). Уровень глюкозы крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) в моче использовали иммуноферментный метод определения «Micral-Test» фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия).

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

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

## Результаты и их обсуждение

Стартовая терапия включала метформин с постепенным повышением дозы до 1700–2000 мг в сутки. Вторым этапом терапии следовало добавление гликлазида МВ в исходной дозе 30 мг в сутки. Целевой уровень гликемии натощак составлял менее 6,5 ммоль/л. Для достижения такого уровня гликемии постепенно повышали дозу гликлазида МВ до 60–120 мг в сутки. 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: тяжелая гипогликемия встречалась крайне редко, легкая гипогликемия наблюдалась у незначительной части пациентов (табл. 1). Прибавка массы тела – одна из существенных проблем сахароснижающей терапии больных СД 2-го типа – наблюдалась только у некоторых пациентов данной группы и была незначительной. Не повышалась и выраженность клинических маркеров инсулинорезистентности.

В группе 1 наблюдалась только тенденция к снижению атерогенных фракций липидов – комбинация сахароснижающих препаратов не устраняет гипердислипидемию (табл. 2). Прием комбинации гликлазид МВ и метформин не сопровождается достаточным нефропротекторным эффектом, отмечалось нарастание выраженности альбуминурии. Макроальбуминемия является достоверным маркером высокого сердечно-сосудистого риска и прогностически неблагоприятным фактором.

В группе 1 сохранялись признаки инсулинорезистентности (повышение иммунореактивного инсулина – ИРИ, индекса HOMA-IR) и активация воспалительных процессов (уровень СРП).

Комбинация сахароснижающих препаратов позволяет достичь только коррекции показателей углеводного обмена, но имеет недостаточное влияние на показатели липидного обмена и альбуминурию. Неполная метаболическая коррекция сопровождается также незначительной клинической эффективностью –

прием данной комбинации не предотвращает развитие сердечно-сосудистых событий и других осложнений СД 2-го типа.

Тройная терапия состояла из комбинации гликлазида МВ, метформина и комбинированного препарата, содержащего

**Таблица 1.** Клинико-антропометрические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа ( $M \pm m$ ) в динамике наблюдения (начало исследования – 2009 год, окончание – 2015 год)

Показатель	Год	Больные сахарным диабетом 2-го типа (n=93)		
		Группа ГМ (n=31)	Группа ГМиАПФ (n=32)	Группа ГМиАПФС (n=30)
Возраст, годы	2009	52,5±3,1	53,4±3,5	54,2±2,2
Стаж СД 2-го типа, годы	2009	2,5±0,4	3,6±0,6	3,5±0,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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, см	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
Тяжелая гипогликемия	2009	0	0	0
	2015	5	3	1
Легкая гипогликемия	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
Операция 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
Тяжелая энцефалопатия	2009	0	0	0
	2015	12	6	0
Тяжелая нейропатия	2009	0	0	0
	2015	24	8	1
Операция на нижних конечностях	2009	0	0	0
	2015	13	4	0
Тяжелая ретинопатия	2009	0	0	0
	2015	23	8	2
Хроническая почечная недостаточность	2009	0	0	0
	2015	11	3	0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.

периндоприла третбутиламиновою соль 4 мг (ингибитор АПФ) и индапамид 1,25 мг (диуретик из группы производных сульфонамида), по 1 таблетке ежедневно внутрь утром.

Терапия, состоящая из комбинации трех препаратов, характеризовалась достаточно устойчивыми показателями краткосрочной и длительной компенсации углеводного обмена, определенным нефропротекторным эффектом. Недостатком данной схемы является незначительное влияние на показатели липидного обмена – у пациентов 2-й группы сохранялась гипердислипидемия, феномен инсулинорезистентности, активации системного воспаления и повышенная частота сердечно-сосудистых событий.

**Таблица 2.** Показатели крови больных сахарным диабетом 2-го типа ( $M \pm m$ ) в динамике наблюдения (начало исследования – 2009 год, окончание – 2015 год)

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

Примечание: HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин, МАУ – микроальбуминурия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности;

<sup>к)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы;

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

<sup>2-3)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей между группами 2 и 3;

<sup>к) 1)</sup> – разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении до и после лечения в каждой группе.

Органопротекция при данном варианте терапии недостаточна – формируется энцефалопатия, диабетическая стопа и другие осложнения СД 2-го типа.

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 в сутки однократно вечером. Под контролем показателей липидного обмена у части больных дозировка была увеличена – если в течение 4 недель стартовой терапии не был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л), доза препарата удваивалась до 40 мг в сутки. Все пациенты с СД 2-го типа, применявшие симвастатин в дозе 40 мг в сутки, достигли целевого уровня ХС ЛПНП.

Терапия, состоящая из комбинации четырех препаратов, оказывала максимальное позитивное влияние на коррекцию показателей углеводного и липидного обмена. Важнейшие метаболические и функциональные показатели в данной группе были сопоставимыми с аналогичными показателями мужчин соответствующего возраста и массы тела без СД 2-го типа.

Обращает внимание меньшее количество пациентов в 3-й группе, которых пришлось перевести на инсулинотерапию, хотя стаж СД 2-го типа был практически сопоставим у пациентов всех групп. 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-й группе показатели альбуминурии за 7-летний период наблюдения достоверно не ухудшились. Нефропротекторный эффект ингибитора АПФ + индапамида без макрососудистого протективного действия симвастатина является недостаточным, необходима комбинация этих препаратов.

Назначение симвастатина сопровождалось снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, инсульта, потребности в проведении операции 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 хирургическое отделение.

Квадротерапия сопровождалась кардиопротекторным эффектом с замедлением формирования синдрома сердечной недостаточности.

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

Механизм энцефалопротекторного эффекта квадротерапии, скорее всего, многокомпонентен. Безусловно, большое 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 активирует эндотелиальную оксидантосинтетазу с повышением уровня эндотелиального оксида азота и уменьшением вазоспастических реакций [47, 48].

Наличие у части пациентов стеатоза печени и высокий риск развития этого осложнения у пациентов с метаболическим синдромом (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 результатами других исследований [49].

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

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

Фармакоэкономические аспекты терапии определяют многое и в глобальном, и в индивидуальном масштабе. Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов использовали отечественные сахароснижающие препараты – Диаформин® (метформин, производства ПАТ «Фармак») и Диаглизид® (гликлазид производства

ПАО «Фармак»). Ефективність і безпеку генериків отечественного производства підтверджується численними дослідженнями і багаторічними власними спостереженнями (50, 51).

## Висновки

Достиження глікемічного контролю являється необхідним, але недостатнім умовою ефективного лікування хворих СД 2-го типу.

Достиження близьких до нормальних показателів НbA<sub>1c</sub> без корекції балансу ліпідів не забезпечує зниження частоти серцево-судинних подій.

Зниження частоти мікро- і макросудинних подій можливо тільки при розширенні комплексної сахароснижальної терапії з використанням статинів і нефропротекторів – багатоцільової багатокомпонентної терапії, нацеленої на корекцію гіперглікемії, артеріальної гіпертензії і дисліпідемії.

Квадротерапія запобігає прогресуванню ураження нирок, міокарда і головного мозку (ефект нефро-, кардіо- і енцефалопротекції). Органопротективні ефекти (нефро-, кардіо-, енцефалопротекція) спостерігаються тільки при постійній квадратотерапії.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008 // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 9. – S12–S54. – doi: 10.2337/dc08-S012.
- Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H., Mohanavelu S. et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes // *JAMA*. – 2007. – Vol. 9. – P. 765–775. – doi: 10.1001/jama.298.7.765.
- 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. – Vol. 9. – P. 580–591. – doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
- Ray K.K., Seshasai S.R.K., Wijesuriya S., Sivakumaran R. et al. 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. – Vol. 9. – P. 1765–1772. – doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
- Gerstein H.C. Is it possible to reduce cardiovascular risk with glucose-lowering approaches? // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 270–275. – doi: 10.1038/nrendo.2009.49.
- Mellbin L.G., 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. – Vol. 9. – P. 166–176. – doi: 10.1093/eurheartj/ehm518.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
- 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. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
- Rustenbeck I., Baltrusch S., Tiedge M. Do insulinotropic glucose-lowering drugs do more harm than good? The hypersecretion hypothesis revisited // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 2105–2111. – doi: 10.1007/s00125-010-1839-0.
- 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. – Vol. 86 (3). – P. 247–253.
- Eizirik D.L., Cardozo A.K., Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 42–61. – doi: 10.1210/er.2007-00115.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E. et al. 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. – Vol. 9. – P. 193–203. – doi: 10.2337/dc08-9025.
- 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. – Vol. 9. – P. 455–462. – doi: 10.1097/MCA.0b013e3282a30676.
- Fonseca V.A. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (Suppl. 2). – P. 151–156.
- Nyenwe E.A., Jerkins T.W., Umpierrez G.E., Ki A.E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Metab. Clin. and Experim.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1–23.
- Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiological view // *Biomedical Research*. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 147–155.
- Al-Arouj M., Assaad-Khalil S., Buse J. et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010 // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (8). – P. 1895–1902.
- Aravind S.R., Al Tayeb K., Ismail S.B. 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. – Vol. 27 (6). – P. 1237–1242.
- Rahier J., Guiot Y., Goebbels R.M., Sempoux C., Henquin J.C. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10 (Suppl. 4). – P. 32–42. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.
- 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. – Vol. 57. – P. 1038–1045. – doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.038.
- Rustenbeck I., Baltrusch S., Tiedge M. Do insulinotropic glucose-lowering drugs do more harm than good? The hypersecretion hypothesis revisited // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 2105–2111. – doi: 10.1007/s00125-010-1839-0.
- Monami M., Lamanna C., Balzi D., Marchionni N., Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study // *Acta Diabetol.* – 2009. – Vol. 46. – P. 279–284. – doi: 10.1007/s00592-008-0083-2.
- Horsdal H.T., Johnsen S.P., Sondergaard F., Jacobsen J. et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25. – P. 515–522. – doi: 10.1002/dmrr.971.
- 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. – Vol. 23. – P. 1493–1507.
- Nichols G.A., Gomez-Caminero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9. – P. 96–102.
- Hermansen K., Mortensen L.S. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus // *Drug Saf.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1127–1142.
- Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 306–315.
- Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9733). – P. 2267–2277.
- 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. – Vol. 31. – P. 737–746.
- Schutt M., Kern W., Zimmermann A. Association of antidiabetic therapies to glycaemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* – 2010. – Vol. 118. – P. 490–495.
- Janghorbani M., Amini M., Salehi-Marzjarani M. Weight change, blood pressure, lipids and glycemic control among patients with type 2 diabetes // *Ann. Nutr. Metab.* – 2011. – Vol. 58. – P. 141–149.
- Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V., Little M.P. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database // *BMJ*. – 2009. – Vol. 9. – b4731. – doi: 10.1136/bmj.b4731.
- Dervaux N., Wubuli M., Megnier J.L. Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 201. – P. 413–417.
- Selvin E., Bolen S., Yeh H.C., Wiley C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 2070–2080.
- 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. – Vol. 7. – P. 189–192.
- Lee C.G., Boyko E.J., Barrett-Connor E. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 2381–2386.

38. 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. – Vol. 358. – P. 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? // *Український кардіологічний журнал.* – 2009. – Дод. 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. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled 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. – С. 70–75.
50. Корпачев-Зинич О.В., Турина Н.М., Кушнарєва Н.Н. Старий знайомай гліклазид: место в современной сахароснижающей терапии // *Эндокринология.* – 2014. – Т. 19, №3. – С. 250–253.
51. Михайленко О.Ю. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу з використанням представника групи препаратів сульфонілсечовини - гліклазиду сповільненого вивільнення виробництва ПАТ «Фармак» // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2015. – №2 (66). – С. 3-7.

## Резюме

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

Л.В. Журавльова<sup>1</sup>, Т.А. Моїсеєнко<sup>1</sup>, Л.В. Ведяєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет;

<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня №2 м. Харків/

В умовах реальної клінічної практики протягом тривалого часу (2009–2015 рр.) спостерігали групу із 93 чоловіків середнього віку (45–59 років), хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, з ознаками метаболічного синдрому, які постійно використовували різні схеми лікування. Було проаналізовано результати лікування такими лікарськими комплексами: 1) гліклазид – метформін; 2) гліклазид – метформін – інгібітор АПФ + індапамід; 3) гліклазид – метформін – інгібітор АПФ + індапамід – симвастатин. Визначали в сироватці крові хворих рівень інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), глюкози, трансаміназ, С-реактивного протеїну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), тригліцеридів, рівень мікроальбумінурії, проводилося ультразвукове дослідження міокарда, нирок, печінки, жовчного міхура, щитовидної залози, електрокардіографічне дослідження. Враховувалася кількість серцево-судинних подій та інших ускладнень ЦД 2-го типу.

Використання гліклазиду МВ і метформіну супроводжувалося досягненням близьких до нормальних значень HbA<sub>1c</sub> 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-го типу, метаболічний синдром

## Summary

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

L. Zhuravlyova<sup>1</sup>, T. Moiseenko<sup>1</sup>, L. Vedyayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University;

<sup>2</sup>State clinical hospital №2, Kharkiv/

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, HbA<sub>1c</sub>, 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 HbA<sub>1c</sub> 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