



Новые возможности ведения больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА, к. м. н. И.И. КОЧЕРГИНА

Сегодня в мире сахарным диабетом (СД) больны свыше 366 млн человек, из них 85–90% составляют больные СД 2 типа. В связи с неблагоприятной тенденцией прогрессивного роста частоты СД 2 типа особую актуальность приобретают вопросы стартовой терапии. Применение препарата Дибикор в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией способствует улучшению показателей углеводного обмена (при исходном уровне HbA1c < 7,5%), липидного спектра крови и артериального давления (без усиления гипотензивной терапии).

В настоящее время во всем мире количество больных сахарным диабетом (СД) превышает 366 млн человек. При этом сохраняется тенденция к прогрессивному увеличению распространенности СД, что позволило специалистам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назвать диабет «неинфекционной эпидемией». Рост заболеваемости в основном происходит за счет больных СД 2 типа, доля которых среди всех пациентов с СД составляет 85–90%. В свою очередь, контингент больных СД 2 типа пополняется преимущественно за счет старших возрастных групп (65–80 лет), что объясняется не только старением населения, но и, прежде всего, увеличением распространенности ожирения на фоне гипо-

динамии. Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликозилированию белков, окислительному стрессу, внутриклеточному увеличению концентрации сорбитола, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для СД осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функций различных органов и систем организма [1]. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Длительное скрытое течение СД 2 типа приводит к тому, что диагностика СД во всех странах «опаздывает» на 7–8 лет от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знают

о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения и имеют высокий риск развития необратимых сосудистых осложнений. Однако даже при верифицированном диагнозе многим пациентам психологически трудно с ним смириться, осознать необходимость сахароснижающей терапии и начать прием препаратов. В ряде случаев пациент «оттягивает» начало систематического приема лекарственных средств, пытается проводить «курсовое лечение», что еще больше усугубляет прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД. Такая позиция пациента особенно опасна в том случае, если у него уже имеются сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Макроангиопатии при СД 2 типа характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ИБС: стенокардии (выраженность сердечно-сосудистых нарушений напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и сте-



пенью компенсации углеводного обмена), нарушению функции почек, диабетической гангрене.

Результаты широкомасштабного долгосрочного исследования СД 2 типа UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [2], проведенного в 23 клинических центрах Великобритании в течение 20 лет, показали, что более 50% больных на момент регистрации диагноза СД 2 типа имеют диабетические осложнения, а именно макроангиопатию (артериальную гипертензию – 39%; ИБС, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%; инфаркт миокарда – 8%; поражение сосудов ног, диабетическую стопу, гангрену – 25%), микроангиопатию (ретинопатию, снижение зрения – 55%; нефропатию на стадии микроальбуминурии – 30%; протеинурию – 5–10%), нейропатию (15%).

Статистические данные демонстрируют, что у больных СД 2 типа сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 2–5 раз чаще, чем у пациентов без СД, а 70–75% больных СД умирают от острых сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда, гангрены нижних конечностей вследствие сосудистых нарушений). Гипергликемия через 2 часа после еды > 10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак. При этом, по данным, полученным в ходе исследования UKPDS [2], снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению частоты микрососудистых осложнений на 35%, ретинопатии – на 21%, нефропатии – на 33%, катаракты – на 24%, всех связанных с СД заболеваний – на 12%, инфаркта миокарда – на 16%, риска смерти от любых причин – на 7%, смерти от СД – на 25%. В этом же исследовании было показано, что строгий контроль артериального давления у пациентов с СД 2 типа так же важен, как и контроль гликемии, поскольку уменьшение количества гипертонических кризов крайне важно для снижения смертности от острых сосудистых катастроф:

Таблица 1. Индивидуализация целевых значений гликемии по уровню HbA1c

Состояние пациента	Целевые значения гликемии по уровню HbA1c			
	Возраст			Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
	Молодой	Средний	Пожилой	
Отсутствуют тяжелые осложнения и/или риск развития выраженной гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск развития выраженной гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%	< 8,0%

инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии и др.

В связи с вышеизложенным становится ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации СД для улучшения качества жизни пациентов и профилактики развития диабетических осложнений и острой сосудистой патологии. Однако в реальной клинической практике не так просто достичь компенсации заболевания, так как, с одной стороны, требуется применять индивидуализированный подход при выборе целевых значений гликемии, с другой – поддерживать показатели на постоянном нормальном (табл. 1) [3] или субнормальном уровне. При этом, учитывая особенности определения уровня HbA1c, целесообразно их соотносить с уровнями пре- и постпрандиальной гликемии (определяются в плазме крови) (табл. 2); также необходимо понимать, что представленные в таблицах 1 и 2 значения нельзя экстраполировать на детей и беременных женщин.

Наряду с достижением и поддержанием целевых значений гликемии, для предотвращения развития или прогрессирования осложнений СД необходимо поддерживать показатели липидного обмена, а также систолического и диастолического артериального давления (АД) на целевом уровне (табл. 3).

В настоящее время разработаны алгоритмы, позволяющие практикующему врачу выбрать наиболее целесообразный и оптимальный путь достижения целевой гликемии. Важным достоинством сов-

ременных алгоритмов является возможность индивидуализированного выбора вида терапевтического воздействия. Стратификация лечебной цели основана на исходном показателе HbA1c (6,5–7,5%, 7,6–9,0% и выше 9,0%). Постоянно ведется поиск все новых средств для достижения целевых значений гликемии, а также препаратов, которые бы обладали «множественным» воздействием, что позволило бы избежать полипрагмазии. Одновременно про-

Таблица 2. Соответствие между HbA1c и значениями постпрандиальной гликемии и уровнем глюкозы в плазме крови натощак

HbA1c, %	Глюкоза плазмы, ммоль/л	
	натощак	через 2 часа после еды
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0

Таблица 3. Целевые показатели липидограммы и уровня артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Целевое значение	
	мужчины	женщины
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,5	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	< 2,6	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	> 1,0	> 1,2
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	
Систолическое АД, мм рт. ст.	≤ 130	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	≤ 80	

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АД – артериальное давление.



должается изучение ранее синтезированных веществ, в процессе которого обнаруживаются новые свойства «старых» препаратов. Так, еще в 1827 г. Леопольд Гмелин (Leopold Gmelin) впервые выделил из бычьей желчи вещество, впоследствии получившее название «таурин» (от лат. *taurus* – бык). Таурин – естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека [4]. В растительном мире таурин не встречается, исключением являются красные водоросли. В настоящее время во всех странах, в том числе и в России, применяется синтетический таурин. Доказано, что это вещество является жизненно необходимой сульфаминокислотой, являющейся продуктом обмена незаменимой аминокислоты метионина (рис. 1).

Таурин находится в организме животных в разных состояниях. В соединении с холевыми кислотами он влияет на желчевыделение, участвует в обмене холестерина, во всасывании жирорастворимых соединений и витаминов. Остальной таурин представлен в свобод-

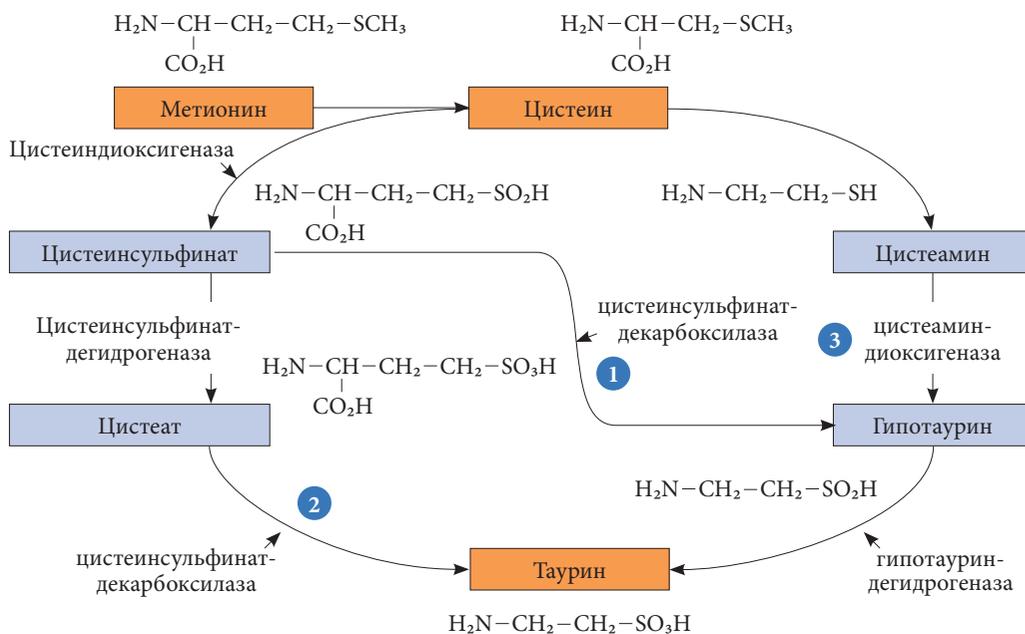
ном, несвязанном виде [5–7]. Этот таурин участвует во внутриклеточной регуляции осмотического давления, влияет на фосфолипидный состав мембраны и регулирует внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Однако не весь таурин, не соединенный с холевыми кислотами, пребывает несвязанным. Некоторое его количество может соединяться с хлором (по происхождению от гипохлорной кислоты, выделяемой нейтрофилами) [7–9]. В этом виде таурин участвует в окислительных реакциях, подобных тем, которые свойственны самой гипохлорной кислоте. Хлортаурин также является окислителем, но не столь агрессивным. Основная функция таурина в соединении с хлором – борьба с инфекцией. Кроме того, хлортаурин уменьшает воспалительный ответ цитокинов через ингибирование I-каппа-B-киназы. Длительное время ученые не могли обнаружить какую бы то ни было активность таурина. Это объясняется тем, что, пока внутриклеточный обмен соответствует нормальным биохимическим процессам, таурин себя не обнаружи-

вает. При развитии патологического процесса дополнительное потребление таурина позволяет проявиться его положительным клиническим эффектам [5–7, 10, 11]. Таурин называют осморегулятором, мембранным протектором, природным антагонистом кальция, антиоксидантом, детоксицирующим веществом. Таким образом, таурин является естественным регулятором физиологической активности любой клетки организма [11–13]. Среди многогранных функций таурина выделим следующие:

- ✓ Таурин защищает клетку от сморщивания, если состав электролитов во внеклеточной среде выше нормы, и от набухания, если концентрация электролитов ниже нормы.
- ✓ Таурин регулирует уровень внутриклеточного кальция. Он способствует снижению концентрации Ca^{2+} , предотвращая некротические изменения при избытке этого иона, и повышению – если уровень кальция в клетке ниже нормы и этого иона не хватает для физиологической активности.
- ✓ Таурин защищает клеточную мембрану, регулируя ее состав и жесткость.
- ✓ Таурин участвует в воспалительных ответах организма и крайне необходим для защиты клеток крови. Он обладает детоксикационными свойствами, нейтрализует сильный окислитель гипохлорную кислоту, которая генерируется при окислительном взрыве нейтрофилов (как известно, эти клетки участвуют в иммунном ответе).

Выводится таурин с мочой как в свободном виде, так и в виде производных соединений с гуанидином или карбаминовой кислотой. Когда таурин попадает в кишечник, он под действием микрофлоры распадается до неорганических сульфидов.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности таурина (препарата Дибикор (Dibicogum)) (патенты РФ № 2024256, № 001698/01-2003



Биологические пути синтеза таурина: 1 – цистеинсульфинатдекарбоксилазный, 2 – цистеатдекарбоксилазный, 3 – цистеаминдекарбоксилазный.

Рис. 1. Биологические пути синтеза таурина



и № 2054936) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Характеристика пациентов, материалы и методы исследования

Методом случайного отбора в исследование было включено 23 пациента в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – 69,7 ± 6 лет) с впервые выявленным СД 2 типа. Длительность СД от момента верификации диагноза составила от 1 до 6 месяцев. Ранее ни один из пациентов не получал сахароснижающей терапии. В таблице 4 представлена характеристика пациентов, рандомизированных для участия в исследовании.

Оценка углеводного обмена проводилась по уровням гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии, инсулина натощак, инсулинорезистентность вычислялась по индексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину). Для оценки липидного спектра определялись общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. Комплекс дополнительных исследований включал динамическое определение уровня АД, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое исследования, вычисление индекса массы тела (ИМТ, рассчитывался по формуле Кетле) и измерения объема талии (ОТ). Качество жизни оценивалось с помощью краткого опросника SF-36 (Short Form-36).

Принимая во внимание выявленные во время обследования показатели гликемии натощак – 6,5–7,3 ммоль/л и HbA1c – 6,9–7,5%, пациентам первоначально была рекомендована монотерапия сахароснижающими препаратами (метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)). Однако пациенты категорически отказывались от лечения сахароснижающими препаратами. Анализ причин отказа (рис. 2) по-

казал: 82,6% пациентов отметили «зависимость» от уже получаемой лекарственной терапии, 69,6% пациентов уверены, что «смогут самостоятельно нормализовать сахар».

Методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы, статистически равнозначные по основным показателям. Пациентам первой группы даны диетологические рекомендации и рекомендации по физической нагрузке (индивидуально подобранной каждому пациенту), а также назначена метаболическая терапия препаратом Дибикор (регистрационный номер: № 001698/01-2003, «ПИК-ФАРМА», Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки, пациенты второй группы получили лишь рекомендации по изменению образа жизни (фармакотерапия не назначалась). Все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Результаты исследования

У пациентов первой группы на фоне терапии Дибикором отмечена положительная динамика уровня HbA1c – с 7,1 до 5,9% (p < 0,001) и гликемии натощак – с 6,9 до 5,4 ммоль/л (p < 0,001), в то время как у больных из второй группы (изменение образа жизни) отмечена лишь тенденция к уменьшению данных показателей (рис. 3). Уже через 4 недели терапии в первой группе отмечено снижение среднесуточной амплитуды гликемических колебаний, а во второй группе выявлена выраженная постпрандиальная гипергликемия, особенно после обеда и ужина. Если в первой группе показатели постпрандиальной гликемии снизились на 18%, то во второй – лишь на 11,5%. Эпизодов гипогликемии не зарегистрировано ни в одной из групп исследования. В целом 90,9% пациентов, получавших терапию Дибикором, и лишь 16,7% пациентов, получивших рекомендации по изменению образа жизни, достигли целевых значений гликемии. По окончании 6-месячного наблюдательного

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов, рандомизированных в группы терапии

Показатель	Группа 1	Группа 2
Количество, чел.	11	12
Возраст, лет	68,6 ± 5,1	69,3 ± 5,9
Длительность СД 2 типа, мес.	3,5 ± 0,9	4,1 ± 0,6
Сопутствующие заболевания в анамнезе, %:		
■ артериальная гипертензия	100	100
■ ИБС – стенокардия	45,5	66,7
■ постинфарктный кардиосклероз	18,2	16,7
■ ожирение или избыточная масса тела	90,9	91,7
■ язвенная болезнь	54,5	75
■ хронический гастрит	63,6	83,3
■ хронический панкреатит	45,5	41,7
■ хронический холецистит	27,3	25
■ почечно-каменная болезнь	27,3	25
■ узловой зоб	18,2	16,6
■ бронхиальная астма	45,5	25



* Выбор выжидательной позиции.

Рис. 2. Основные проблемы и причины отказа пациентов от приема сахароснижающей терапии

■ Группа Дибикора ■ Группа изменения образа жизни

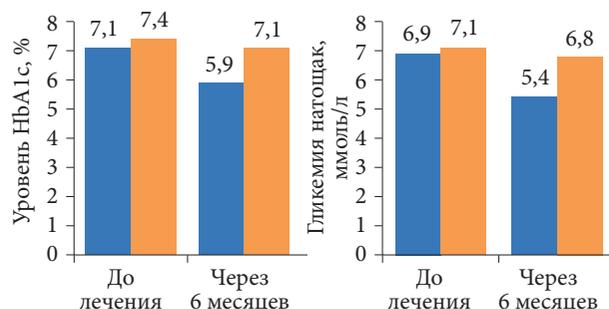


Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена в группах исследования

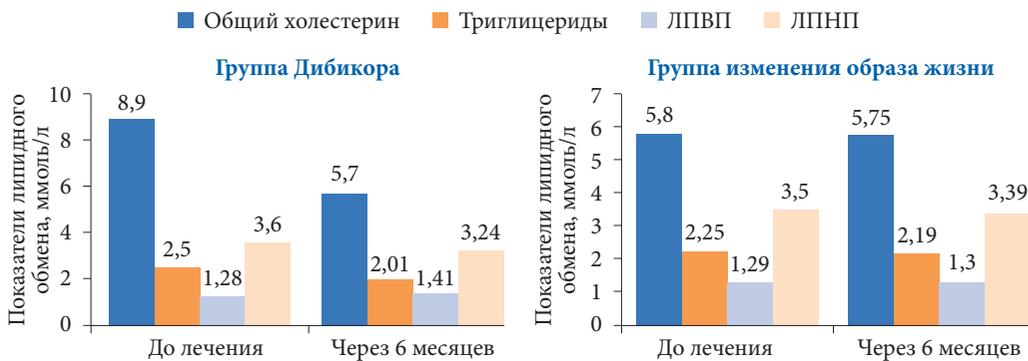


Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена в группах исследования

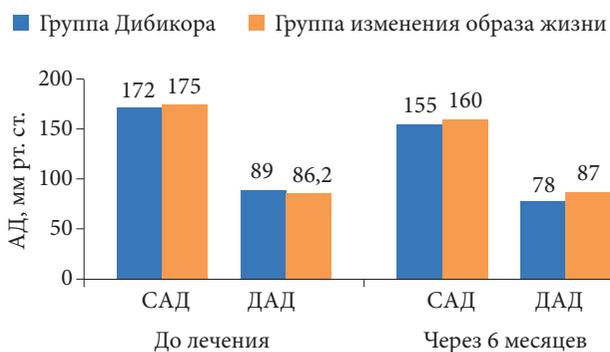


Рис. 5. Динамика показателей артериального давления в группах исследования

Таблица 5. Оценка качества жизни по шкале SF-36 в группах исследования через 3 месяца наблюдения

Показатели	Количество пациентов с положительной динамикой, %	
	Группа Дибикора	Группа изменения образа жизни
Восприятие общего здоровья	76	59
Физическое функционирование	69	54
Психическое здоровье	86	51

периода пациентам второй группы по причине неудовлетворительного гликемического контроля на фоне изменения образа жизни была назначена сахароснижающая терапия метформином и ингибиторами ДПП-4.

На фоне соблюдаемых в течение 6 месяцев диетологических рекомендаций отмечено уменьшение объема талии на 12% против 8,9%, снижение ИМТ на $13,1 \pm 1,2\%$ про-

тив $6,9 \pm 2,1\%$ у пациентов первой и второй групп соответственно. По оценке пациентов, больные СД из группы приема Дибикора легче переносили диетотерапию, чем пациенты, не получавшие метаболической терапии, – у 16,7% пациентов второй группы отмечены «ночные срывы».

Учитывая, что у большинства пациентов отмечено сочетание артериальной гипертензии, ожирения и СД 2 типа, крайне важно было оценить инсулинорезистентность. Индекс НОМА рассчитывался по методу D.M. Matthews и соавт.: $\text{НОМА IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)} / 22,5$. В конце 6-месячного периода наблюдения у пациентов первой группы значения индекса НОМА снизились на 22%, а в группе сравнения – на 18%.

Несмотря на то что пациенты в обеих группах ни ранее, ни во время исследования не получали гиполипидемической терапии, при анализе липидограмм в конце исследования выявлена положительная динамика показателей липидного спектра крови у пациентов, получавших Дибикор, при исходно более выраженных отклонениях от нормы в значениях холестерина, триглицеридов и атерогенных фракций липопротеинов (рис. 4).

Все принявшие участие в исследовании пациенты страдали артериальной гипертензией, по поводу которой они принимали гипотензивные препараты: в 75% случаев – ингибиторы АПФ или бло-

каторы рецепторов ангиотензина в качестве монотерапии и в 25% случаев – в комбинации с диуретиками. При этом на фоне такой терапии на момент включения в исследование у пациентов отмечался довольно высокий уровень систолического АД (САД) – 172 и 175 мм рт. ст. в первой и второй группах соответственно. В течение 6-месячного периода наблюдения интенсификации гипотензивной терапии не проводилось, тем не менее в конце исследования в обеих группах отмечена положительная динамика САД (более выраженная в группе Дибикора). Что касается изменения показателей диастолического АД (ДАД), то в первой группе (после 6 месяцев метаболической терапии) среднее значение ДАД снизилось до 78 мм рт. ст., в то время как в группе пациентов, не получавших терапию Дибикором, средний уровень ДАД увеличился с 86,2 до 87 мм рт. ст. (рис. 5).

Статистически значимых изменений при анализе результатов ЭКГ-исследования не выявлено. Не отмечено усиления или учащения эпизодов и тяжести кардиалгий. Принимая во внимание сложности в начальной мотивации пациентов, по окончании наблюдательного периода была проведена оценка качества жизни по шкале SF-36 (табл. 5). У пациентов первой группы, в отличие от группы сравнения, отмечена положительная динамика состояния уже через 3 месяца терапии Дибикором.

Заключение

На основании данных проведенного исследования можно сделать вывод: применение препарата Дибикор в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует улучшению показателей углеводного обмена (при исходном уровне HbA1c, не превышающем 7,5%), липидного спектра крови и артериального давления (без усиления гипотензивной терапии). ☼