

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА (E11-МКБ10)

CLINICAL PRACTICE COMBINED THERAPY AT ENDOCRINE DISORDERS (E11 ICD-10)

L. Sergeeva

Annotation

Disturbances of carbohydrate metabolism, according to various clinical studies often underlies the pathogenesis of diabetes of the second type, complicated overweight. As the reduction of overweight occur expressed positive changes in lipid and carbohydrate metabolism due to lower demand in the pharmaceutical drugs. Thus, combination therapy in the treatment of diabetes and obesity the second tapas is fully consistent with the basic principles of synergy, and, ultimately, can be attributed to the most important issues for research fundamental medicine.

Keywords: endocrine pathology, diabetes, morbid obesity, complex therapy.

Сергеева Людмила Юрьевна

Аспирант НовГУ

им. Ярослава Мудрого, Россия

Аннотация

Проведено клиническое исследование применения комплексной терапии патологии сахарного диабета второго типа и морбидного ожирения. На соответствующей группы пациентов выявлена закономерность, свидетельствующая о том, что ведущими лекарственными препаратами в терапии сочетанной патологии сахарного диабета 2 типа и морбидного ожирения при отсутствии противопоказаний могут выступать препараты из группы агонистов глюкагоноподобного пептида – 1, которые в значительной степени способствуют ускорению достижения целевого эффекта препаратов группы бигуанидов и ингибиторов натрийзависимого котранспортёра глюкозы 2 типа (SGLT2), способствующих нормализации уровня сахара крови.

Ключевые слова:

Эндокринная патология, сахарный диабет, морбидное ожирение, комплексная терапия, взаимопотенцирование.

Важнейшей патологией эндокринной системы особенно в контексте все чаще диагностируемых сочетанных заболеваний за последнее десятилетие по праву может быть отнесено к дисфункции углеводного метаболизма.

Нарушения углеводного метаболизма согласно различным клиническим исследованиям чаще всего лежит в основе патогенеза сахарного диабета второго типа, осложненного избыточной массой тела.

Ожирение представляет собой хроническое гетерогенное, прогрессирующее заболевание, связанное с рядом генетических, поведенческих и особенно гормональных факторов, приводящих к нарушениям обмена веществ и энергетическому дисбалансу.

Многочисленные клинические и постклинические исследования последних лет идентифицировали ожирение, как ключевую причину развития сосудистых патологий, метаболического синдрома и особенно сахарного диабета второго типа [1, 3].

Цель исследования: изучение влияния комплексной терапии лекарственными препаратами из групп агонис-

тов глюкагоноподобного пептида – 1 и ингибиторов натрийзависимого котранспортёра глюкозы 2 типа в лечении сахарного диабета второго типа, осложненного морбидным ожирением.

Материалы и методы: в данном исследовании принимали участие 2 пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, осложненный морбидным ожирением. Было получено до начала исследования информированное согласие, содержащее сведения о цели, методах и сроках исследования, о возможных побочных эффектах.

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2003 г., около 1,7 млрд. человек во всем мире имеют избыточную массу тела или ожирение. Лидируют в этом отношении США, Германия и Канада. Например, в США 34% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 27% – ожирение. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. [2, 4, 6]

Жировая ткань, наряду с различными тканями-мишенями, является инсулинозависимым органом, где ин-

сулин снижает высвобождение синтетических жирных кислот и глицерина в системный кровоток, обеспечивая утилизацию глюкозы по пентозофосфатному пути.

С патофизиологической точки зрения жировая ткань, обладая эндокринной и паракринной функциями, секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину: интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий ростовой фактор В, синтетические жирные кислоты, ангиотензиноген, лептин и фактор некроза опухоли-а. В свою очередь, на функцию жировой ткани влияют катехоламины, кортикостероиды, в самой значительной степени – инсулин. Таким образом, ожирение является одним из важнейших факторов риска развития сахарного диабета 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа является хроническим заболеванием, которое влияет на способность организма усваивать глюкозу и характеризуется неспособностью бета-клеток поджелудочной железы справляться с поддержанием необходимого уровня инсулина в крови.

По данным Международной федерации диабета в 2014 году в мире около 387 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет страдали от сахарного диабета. Как ожидается, за последующие 20 лет число больных сахарным диабетом достигнет 592 миллионов во всём мире. По данным Американской ассоциации диабета, среди всех людей с данной патологией до 95% страдают от сахарного диабета 2 типа. [2, 5]

Согласно рекомендациям Всемирной федерации диабета предлагается начинать активный диагностический поиск компонентов метаболического синдрома с измерения объёма талии и бедер пациента. Именно висцеральное жировое депо наиболее четко ассоциировано со всеми негативными последствиями как метаболического, так и сосудистого характера. Соответственно одной из ключевых задач лечения ожирения следует считать не только значимое изменение антропометрических показателей, но и обязательное воздействие на имеющиеся метаболические нарушения, а также улучшение течения уже развившихся заболеваний, связанных с ожирением, а также длительное удержание достигнутых результатов. [3,4]

По мере снижения избыточной массы тела происходят выраженные положительные изменения показателей липидного и углеводного обмена на фоне снижения потребности в специфических фармакологических препаратах. В ряде исследований показано, что снижение массы тела в среднем на 10 кг способствует увеличению продолжительности жизни пациентов: снижению общей смертности на 25%, а от сахарного диабета 2 типа – на 30–40%.

Таким образом, комбинированная терапия в лечении сахарного диабета второго типа и ожирения в полной мере соответствует основным принципам синергии, и, в конечном итоге, может быть отнесена к наиболее значимым вопросам для научных изысканий фундаментальной медицины.

Лечение ожирения представляется сложной задачей для всех категорий больных, однако есть такие пациенты, которым особенно сложно снизить вес по причине дополнительных сопутствующих заболеваний (в частности, при сахарном диабете 2 типа). Данной категории пациентов особенно важно нормализовать вес, поскольку это облегчает управление уровнем глюкозы крови, замедляет прогрессию диабета и предотвращает развитие сосудистых осложнений.

На сегодняшний день, программы снижения веса легли в основу международных рекомендаций по профилактике сахарного диабета 2 типа. Очевидно, что изменение образа жизни, а также и качества питания в сочетании с увеличением двигательной активности (т.е. создание энергетического дефицита) представляются основой лечения ожирения. Рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения использование умеренно гипокалорийного питания, с ограничением потребления жира до 25–30% от общей суточной калорийности рациона является наиболее доказанным в плане эффективности и безопасности средством для лечения ожирения. Однако, следует заметить, что для большинства пациентов с ожирением соблюдение сбалансированного рационального питания и расширение физической активности сложно выполнимо в повседневной жизни, особенно на долгосрочной основе.

Среди подобных пациентов, с комбинированным диагнозом сахарного диабета 2 типа и сопутствующего ожирения мне бы хотелось рассмотреть показательный пример пациентки X в рамках моей клинической практики.

Результаты исследования и их обсуждение.

Пациентка X 54 года, после выписки из стационара наблюдалась амбулаторно с комплексным диагнозом – сахарный диабет 2 типа, осложненный диабетической полинейропатией нижних конечностей, также было диагностировано морбидное ожирение. В рамках сопутствующей патологии было выявлено гипертоническая болезнь III степени (риск 4).

Описываемая пациентка считала себя больной с 2001 года, в тот момент когда впервые появились жалобы на жажду, полиурию, повышенное потоотделение, а также жалобы на покалывания в пальцах ног. Согласно результатам анализа крови на содержание глюкозы была

диагностирована гипергликемия натощак на уровне 14,5 ммоль/л.

В качестве приоритетных рекомендаций была показана диета с ограничением потребления углеводов, а также лекарственные препараты группы бигуанидов и сульфонилмочевины (Метформин и Манинил).

На следующем этапе ведения описываемой пациентки были рекомендованы различные пероральные сахароснижающие препараты, однако, достигнуть целевого уровня гликемии не удалось. Следует также отметить низкий уровень комплаентности в вопросе соблюдения диеты.

В процессе дельнейшей стратегии ведения описываемой пациентки, на фоне увеличившегося уровня гипергликемии – до 20 ммоль/л натощак, в рамках фармакологической терапии была добавлена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме + метформин (инсулин Лантус 8–10 ЕД и инсулин Новорапид 4 ЕД перед едой 3 раза в день). Следует отметить, что с момента перевода на инсулинотерапию была отмечала прибавка в весе на 20 кг.

После начала ведения данной пациентки в 2015г. мной была проведена коррекция сахароснижающей терапии, заключающейся в комплексном лечении диагностируемых патологий – сахарного диабета 2 типа и ожирения, а именно:

1. Было рекомендовано продолжение соблюдения диеты с ограничением углеводов с обязательным ведением пищевого дневника;
2. Увеличена доза Метформина до 3000 мг в сутки;
3. В связи с отсутствием противопоказаний к терапии был добавлен препарат Галвус 50 мг по 1 таблетке 2 раза в день, с отменой инсулина короткого действия;
4. Снижена доза базального инсулина до 40 ЕД в вечернее время. Сохранялась гипергликемия утром натощак и в течение дня.

Выбранная тактика лечения описываемой пациентки дала соответствующую промежуточную динамику. В гормональном исследовании крови уровень С-пептида составлял 4,8 нг/мл, гликированный гемоглобин (HbA1c) отмечен 10,0%. В связи с отсутствием противопоказаний и наличием у описываемой пациентки морбидного ожирения, было решено прибегнуть к терапии препаратом селективных агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (Ликсумия) в начальной дозе 10 мкг, с отменой Галвуса.

Далее, через один месяц мной было принято решение об увеличении терапевтической дозы Ликсумии до 20 мкг. Также в связи с отсутствием противопоказаний был

назначен препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра второго типа канаглифлозин в дозе 100 мг 1 раз в день.

Далее, через три месяца проводимых наблюдений на фоне указанной выше терапии была отмечена положительная динамика:

1. гликозилированный гемоглобин составил 9,0 %;
2. гликемия натощак составила 8,0 – 9,0 ммоль/л.

Затем через шесть месяцев интенсивного наблюдения гликированный гемоглобин составлял уже 8,5 %, а гликемия натощак 7,5–8,5 ммоль/л.

Следует заметить, что на фоне рекомендованной терапии вес описываемой пациентки снизился на 10 кг (индекс массы тела от 2014 года составлял 40 кг/см², в то время как в 2015 г. после составил уже 38 кг/см²).

Клинические рекомендации ведения пациентов с подобным комбинированным диагнозом – сахарный диабет 2 типа и ожирение могут быть сформулированы следующим образом:

На постоянной основе:

1. Периодическое наблюдение у эндокринолога, терапевта, и кардиолога;
2. Низкохолестериновая и низкокалорийная (максимум 1500 ккал.) диета по форме №9, с исключением простых и ограничением промежуточных углеводов;
3. Ликсисенатид (Ликсумия) 20 мкг подкожно 1 раз в день;
4. Метформин (Сиофор, Глюкофаж) 3000 мг в сутки;
5. Канаглифлозин (Инвокана) 100 мг – 1 таблетка в день;
6. Индапамид (Арифон Ретард) 1,5 мг – 1 таблетка утром;
7. Бисопролол (Конкор, Бидоп) 5 мг – ? таблетки утром;
8. Моксонидин (Физиотенз) 0,2 мг – 1 таблетка в вечернее время;
9. Ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил) 75 мг – 1 таблетка в день;

На курсовой основе:

10. Альфа-липоевая кислота (Тиоктацид, Берлитион, Эспа-липон, Октолипен) 600 мг – 1 таблетка утром натощак в течение двух месяцев 2 раза в год;
11. Нейромультивит (Мильгамма Композитум, Бенфолипен) – 1 таблетка 2 раза в день в течение двух месяцев 2 раза в год;
12. Цитофлавин по 1 таблетке 2 раза в день в течение 25 дней 2 раза в год;

Для контроля:

13. Контроль гликированного гемоглобина 1 раз в 6 месяцев, с целевым уровнем менее 7,5 %;
14. Контроль глюкозы крови (целевой уровень натощак менее 7,5 ммоль/л, а в течение дня и перед сном – менее 10 ммоль/л);
15. Контроль артериального давления – на ежедневной основе.

В контексте рассматриваемого вопроса, весьма показательным также является пример пациентки Y 41 года с диагностируемой комплексной патологией сочетающей сахарный диабет 2 типа на фоне ожирения III степени, диабетическую полинейропатию и гипертоническую болезнь II степени (риск 4). Согласно назначенным дополнительным анализам биохимических параметров крови и ультразвукового исследования брюшной полости – была выявлена также неалкогольная жировая болезнь печени.

Описываемая пациентка считает себя больной с января 2014 года, когда по результатам соответствующих анализов впервые был выявлен повышенный уровень глюкозы в крови (по результатам глюкозотолерантного теста – 15,1 ммоль/л; гликированный гемоглобин – 8,5%). Со слов описываемой пациентки, за последние 7 лет ею наблюдалась тенденция увеличения массы тела, в среднем на уровне 20 кг.

В процессе проводимого клинического исследования обращала на себя внимание выраженная инсулинорезистентность (НОМА IR= 5,6); гиперинсулинемия.

Согласно общепринятому стандарту ведения пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа, мной была назначена стартовая терапия лекарственным препаратом из группы бигуанидов – Метформин (Сиофор 1000 мг с рекомендуемой суточной дозой 2000 мг). Было также рекомендовано соблюдение диеты с исключением простых и ограничением промежуточных углеводов.

Следует отметить тот факт, что по прошествии контрольного срока мониторинга ожидаемых результатов в рамках назначенной терапии уровень глюкозы крови сохранял высокие значения (8,5–10,0 ммоль/л). Для оптимизации клинической стратегии ведения описываемой пациентки, с декабря 2015 года была проведена коррекция гипогликемической терапии, а также в виду отсутствия соответствующих противопоказаний и наличием ожирения III степени, было принято решение о назначении лекарственного препарата группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – Лираглутид (Виктоза) в начальной дозировке 0,6 мг.

Выбор лекарственного препарата группы агонистов

рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в случае ведения пациентки Y, также как и для рассматриваемой в начале пациентки X был востребован необходимостью применения комплексного синергического подхода, основанного на принципах взаимопотенцирования в лечении сочетанной патологии сахарного диабета 2 типа и ожирения III степени.

По прошествии 6 месяцев на фоне рекомендованной терапии согласно назначенным контрольным анализам, была отмечена положительная динамика:

1. Целевой уровень гликемии (6,5–7,0 ммоль/л) как в первой половине дня натощак, так и в вечернее время;
2. Гликированный гемоглобин составлял 7,0 %;
3. Снижение массы тела на 15 кг.

Относительно сопутствующей патологии – диабетической полинейропатии, была рекомендована комплексная терапия лекарственным препаратом тиоктовой кислоты (Тиогама) и витаминами группы B (Мильгамма). Относительно гипертоническая болезнь II степени (риск 4), была рекомендована терапия группой сартанов и б-блокаторами, после чего было зафиксировано артериальное давление на целевом уровне.

Клинические рекомендации ведения пациентов с подобным комбинированным диагнозом – сахарный диабет 2 типа и ожирение могут быть сформулированы следующим образом:

На постоянной основе:

1. Наблюдение эндокринолога, терапевта, кардиолога по месту жительства;
2. Диета-9, с исключением простых и ограничением промежуточных углеводов, низкокалорийная (максимум 1500 ккал.). Дробное 4–5 раз питание малыми порциями (завтрак, обед, ужин + перекусы).

Постоянный прием:

3. Лираглутид (Виктоза) 1,2 мг п/к в 8:00;
4. Таб. Метформин (Сиофор) 1000 мг – 1 таб в ужин;
5. Таб. Лозартан (Лориста) 12,5 мг – по 1 таб 2 раза в день;
6. Таб. Бисопролол (Конкор, Бидоп) 5 мг – 1/2 таб утром;

Контроль:

7. Контроль гликированного гемоглобина 1 раз в 6 месяцев, целевой уровень менее 7,0 %, глюкозы крови (целевой уровень натощак менее 6,5–7,0 ммоль/л, в течение дня и перед сном – 8 ммоль/л) и артериальное давление – ежедневно.

Выводы

Таким образом, в рамках клинических примеров рассмотренных пациентов, доказано на практике, что оптимальная стратегия ведения терапии сочетанной патологии сахарного диабета 2 типа и морбидного ожирения должна быть основана на применении комплексного подхода в выборе соответствующих групп препаратов. Принципиально важным значением обладает одно из базисных свойств клинической фармакологии, выражающееся во взаимопотенцировании лекарственных препаратов различных групп.

Ведущим лекарственным препаратом в случае терапии сочетанной патологии сахарного диабета 2 типа и морбидного ожирения при отсутствии противопоказаний могут выступать препараты из группы агонистов глюкагоноподобного пептида – 1, которые в значительной степени способствуют ускорению достижения целевого эффекта препаратов группы бигуанидов и ингибиторов натрийзависимого котранспортёра глюкозы 2 типа (SGLT2), способствующих нормализации уровня сахара крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – V. 29. – P. 1963–1972. 8.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32. – P. 193–203. 9.
3. NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2008. www.nice.org.uk/CG66
4. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents. London: NICE. – 2015.
5. Edwards G.M.B., Winocour P.H. On behalf of the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD). ABCD position statement on incretin mi-metics and DPP-4 inhibitors – 2009 // *Pract. Diab. Int.* – 2009. – V. 26; № 5. – P. 191–195.
6. AACE/ACE Consensus statement on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocrine*. – 2009. – V. 15, № 6. –P. 540–559.
7. Valensi P., Benroubi M., Borzi V., et al. The IMPROVE study – a multinational, observational study in Type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – V. 62. –P. 1809–1819.
8. Loddeke H.J., Sreenan S., Aczel S. et al. PREDICTIVE Study Group. PREDICTIVE– a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – V. 9. – P. 428–434.
9. Resnick H.E., Foster G.L., Bardsley J. et al. Achievement of American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations Among U.S. Adults With Diabetes, 1999–2002. The National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes Care*. – 2006. – V. 29. – P. 531–537.

© Л.Ю. Сергеева, (l.yusiyas@bk.ru), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»,

