

УДК 616.43: 616.379-008.64+616-08:616-035

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

© 2012 г. В.Н. Козловский, Е.В. Бова

Ростовская областная клиническая больница № 2,
ул. 1-й Конной Армии, 33, г. Ростов-на-Дону, 344029

Rostov Regional Clinical Hospital № 2,
1-st Konnoy Armii St., 33, Rostov-on-Don, 344029

Показано, что раннее начало комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа с помощью метформина и ингибиторов ДПП-4 обеспечивает уменьшение вариабельности показателей гликемии и является безопасным для пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, комбинированная терапия.

It was shown, that early combination therapy of type 2 diabetes mellitus with metformin and inhibitors of DPP-4 provides a reduction in variability of blood glucose parameters and is safe for patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, treatment, combination therapy.

Неуклонный эпидемический рост заболеваемости населения промышленно развитых стран сахарным диабетом (СД) во всем мире обуславливает острейшую необходимость совершенствования мер борьбы с этим заболеванием. По существующим статистическим данным, около 4–5 % населения ведущих экономических держав больны СД, а темпы прироста числа вновь заболевших продолжают увеличиваться из года в год. Следует отметить, что характер глобальной эпидемии заболеванию придает именно СД 2-го типа (СД2).

Современная международная статистика СД свидетельствует о возрастании заболеваемости СД в течение жизни одного поколения в 6 раз. В 2010 г. число больных СД в мире составило 285 млн чел., а к 2030 г. их число может составить 438 млн, при этом более 50 % больных не подозревают о наличии у них СД. Смертность от этой болезни составляет около 4 млн случаев в год, другими словами, 7 % всех смертельных случаев в 2010 г. было связано с СД, что означает, что в сравнении с 2007 г. повышение летальности, обусловленной СД, произошло на 5,5 %. Как причина летальности СД занимает 4-е место среди всех заболеваний. Экономически СД – одно из самых затратных заболеваний: в 2010 г. объем капиталовложений в здравоохранение на лечение больных СД оценивался на уровне 376 млрд дол., к 2030 г. ожидается его увеличение до 490 млрд [1].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы была оценка возможностей ранней комбинированной терапии СД2 в аспекте современных международных рекомендаций по управлению диабетом и сравнительная характеристика некоторых комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) для проведения комбинированной терапии.

Материалы и методы

Для проведения исследования в течение последних 3 лет было отобрано 100 больных СД2, получавших метформин (МФ) в дозе 1700–2000 мг в сутки в течение не менее 5 мес. (в среднем $6 \pm 0,17$ мес.). У всех пациентов использование МФ в моноварианте к моменту назначения комбинаций ПССП не обеспечивало целевых показателей компенсации СД, что и послужило основанием для интенсификации гипогликемизирующей терапии. Мониторирование гликемии осуществляли 8-кратным определением уровня глюкозы крови за сутки 2 раза в неделю в течение 1 мес., при этом верхним допустимым пределом считали 9,0 ммоль/л, а нижним – 4,0 ммоль/л. В случае появления признаков гипогликемии по возможности пациенты измеряли уровень глюкозы крови дополнительно.

Все пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от схемы комбинированной терапии:

1-я группа (n = 28) – к МФ добавляли глибенкламид (ГК) 3,5 мг × 2 раза в день (группа сравнения);

2-я группа (n = 16) – к МФ добавляли ГК 3,5 мг × 3 раза в день;

3-я группа (n = 16) – назначался препарат с фиксированной комбинацией МФ и ГК (глюкованс 2,5/500) по 2 табл. × 2 раза в день;

4-я группа (n = 20) – к МФ добавляли глимепирид (ГП) 3 мг × 1 раз в день;

5-я группа (n = 20) – к МФ добавляли базальный инсулин (лантус в дозе 10–14 ЕД).

Для проведения сравнения эффективности монотерапии МФ и ранней комбинированной терапии сформировали дополнительно еще 2 группы пациентов:

1-я группа (n = 20) – монотерапия МФ в дозе 1700 мг в сутки (по 850 мг × 2 раза в день);

2-я группа (n = 20) – монотерапия МФ в том же режиме, но уже через 2 мес. лечения добавляли блокатор ДПП-4 (вилдаглиптин) по 50 мг × 2 раза в день.

Оценка результатов лечения в последних двух группах была осуществлена по тому же алгоритму, что и в первых пяти группах пациентов.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 методами вариационной статистики, учитывая рекомендации [2]. Достоверность различий полученных показателей вычисляли с помощью непараметрического критерия достоверности Уилкоксона–Манна–Уитни (pU). Различия признавались значимыми при уровне вероятности более 95 %, т.е. при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты всех групп были практически полностью нивелированы в различиях по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), стажу заболевания, степени компенсации СД (HbA1c) и возможности продукции эндогенного инсулина (С-пептид). При оценке результатов исходили из того, что при максимальной схожести исходных показателей пациентов, включенных в каждую группу, чем менее выражены колебания гликемии в течение суток на фоне проводимого лечения, тем более безопасным в плане развития гипогликемии будет этот вариант сахароснижающей терапии. Результаты проведенного исследования отражены в табл. 1, 2.

Как свидетельствуют представленные результаты, эффективность различных вариантов комбинированной терапии СД2 по избранному нами параметру статистически достоверно отличаются друг от друга как по количеству эпизодов гипогликемии, так и по распределению их в течение суток. Как свидетельствуют представленные результаты, эффективность различных вариантов комбинированной терапии СД2 по избранному нами параметру статистически достоверно отличаются друг от друга как по количеству эпизодов гипогликемии, так и по распределению их в течение суток. Наиболее удачной оказалась схема с использованием ГП, обеспечившая наименьшее число эпизодов гипогликемии и практически их отсутствие в ночное время.

Таблица 1

Сравнительная оценка безопасности комбинированной терапии СД2

Показатель	Группа пациентов				
	1-я (n = 28)	2-я (n = 16)	3-я (n = 16)	4-я (n = 20)	5-я (n = 26)
Возраст, годы, $M \pm m$	56,1 $\pm$ 3,7	55,9 $\pm$ 3,9	56,0 $\pm$ 1,1	55,7 $\pm$ 2,9	56,7 $\pm$ 2,1
Гендерное распределение, м/ж	13/15	8/8	9/7	10/10	12/14
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm m$	29,7 $\pm$ 1,3	29,3 $\pm$ 1,7	30,1 $\pm$ 0,9	31,0 $\pm$ 1,1	30,7 $\pm$ 1,9
Стаж заболевания, годы, $M \pm m$	6,1 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 0,9	6,2 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,5
HbA1c, %, $M \pm m$	8,0 $\pm$ 0,3	8,1 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,5	8,3 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 0,7
Число эпизодов гипогликемии в дневное время, $M \pm m$	3,2 $\pm$ 0,3	8,2 $\pm$ 0,3*	6,1 $\pm$ 0,3*	2,0 $\pm$ 0,1*	7,0 $\pm$ 0,3*
Число эпизодов гипогликемии в ночное время, $M \pm m$	3,9 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,1*	4,8 $\pm$ 0,1*	0,5 $\pm$ 0,01*	3,1 $\pm$ 0,3
Общее число эпизодов гипогликемии за период наблюдения, $M \pm m$	7,0 $\pm$ 0,3	13,7 $\pm$ 1,1*	10,3 $\pm$ 0,5*	2,0 $\pm$ 0,1*	10,0 $\pm$ 0,5*
Количество измерений гликемии выше верхнего контрольного уровня за период наблюдения, $M \pm m$	8,3 $\pm$ 0,5	15,5 $\pm$ 1,3*	10,0 $\pm$ 0,3*	5,3 $\pm$ 0,3*	7,3 $\pm$ 0,5

Примечание. $M \pm m$ – указаны значение средней величины $\pm$ ошибка средней; * – статистически значимые различия при $p < 0,01$.

Таблица 2

Эффективность ранней комбинированной терапии СД2 в сравнении с монотерапией метформин

Показатель	Группа пациентов	
	1-я (n = 12)	2-я (n = 15)
Возраст, годы, $M \pm m$	57,0 $\pm$ 1,1	56,7 $\pm$ 2,9
Гендерное распределение, м/ж	6/6	8/7
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm m$	29,7 $\pm$ 0,9	29,3 $\pm$ 1,1
Стаж заболевания, годы, $M \pm m$	7,1 $\pm$ 0,7	7,0 $\pm$ 0,3
HbA1c, %, $M \pm m$	8,2 $\pm$ 0,5	8,5 $\pm$ 0,5
Число эпизодов гипогликемии в дневное время, $M \pm m$	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,1
Число эпизодов гипогликемии в ночное время, $M \pm m$	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
Общее число эпизодов гипогликемии за период наблюдения, $M \pm m$	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,1
Количество измерений гликемии выше верхнего контрольного уровня за период наблюдения, $M \pm m$	27,0 $\pm$ 1,3	7,3 $\pm$ 0,5*

Примечание. $M \pm m$ – указаны значение средней величины $\pm$ ошибка средней; * – статистически значимые различия при $p < 0,01$.

При сравнении всех схем введения сахароснижающих препаратов очевидным является факт статистически значимого увеличения числа эпизодов гипогликемии при увеличении в комбинации ГК до 10 (группа 2) и более миллиграмм в сутки (группа 3). При этом амплитуда колебаний гликемии в абсолютных значениях составила 2,7–13,3 ммоль/л в 1-й группе; 2,3–19,8 – во 2-й; 2,7–14,1 – в 3-й; 3,1–12,1 – в 4-й; 2,7–13,4 ммоль/л – в 5-й группе. Вероятно, такое значительное в сравнении с другими группами увеличение амплитуды колебаний показателей гликемии в группе 2 отражает постоянную активацию гликогенолиза для ликвидации последствий гипогликемии и объясняется феноменом постгипогликемической гипогликемии.

Таким образом, вариабельность показателей гликемии у стандартизированной когорты больных со сравнимым уровнем декомпенсации СД2 зависит от комбинации гипогликемизирующих препаратов. Наименьшие колебания гликемии выявлены у пациентов, получавших МФ в сочетании с ГП. При этом следует оговорить тот факт, что практически все случаи гипогликемии при использовании инсулина, как и других сахароснижающих препаратов, были обусловлены нарушением больными пищевого поведения (не поел; поел не вовремя; съел не то, что нужно). Поэтому для адекватной оценки использованных комбинаций необходимо осуществление исследования, в котором будут дополнительно стандартизированы пищевое поведение и режим физической активности. Кроме этого, полученные результаты еще раз подтвердили необходимость тщательного обучения пациентов и формирования у них сознательного отношения к своему лечению.

Представленные результаты (табл. 2) свидетельствуют о том, что раннее начало комбинированной терапии с добавлением блокатора ДПП-4, не отличаясь от монотерапии МФ по числу эпизодов гипогликемии, обеспечивает статистически достоверное снижение (почти в 4 раза) число эпизодов гипергликемии выше допустимого уровня. Выявленное обстоятельство представляется чрезвычайно важным, поскольку свидетельствует о значительной оптимизации лечения без повышения его опасности для пациента.

Вероятным объяснением этому может служить событийно обусловленная глюкозозависимая стимуляция β -клеток, опосредованная инкретинами [3], тогда как относительная гиперинсулинемия при проведении инсулинотерапии или использовании инсулин-секретогов напрямую сопряжена с повышенным риском гипогликемий, например, в случаях нарушения пищевого поведения.

Таким образом, перспективность раннего назначения комбинированной терапии, в частности, сочетания МФ и блокатора ДПП-4, представляется весьма оправданной, поскольку существенно уменьшается вариабельность показателей гликемии, снижается риск гипогликемии и в конечном итоге улучшается качество жизни пациентов и их приверженность к лечению. Указанное сочетание благоприятных эффектов такого подхода к лечению и его безопасности представляется еще более ценным в лечении возрастных пациентов со сниженными ментальными функ-

циями и высоким кардиальным риском. Безусловно, высокая стоимость препаратов пока ограничивает их широкое применение в сравнении с ГК, который до сих пор находится по этому параметру вне конкуренции.

СД2, по определению комитета экспертов ВОЗ, является гетерогенным заболеванием, развивающимся либо вследствие формирования инсулинорезистентности (ИР) с относительным дефицитом инсулина, либо вследствие абсолютного недостатка инсулина, т.е. секреторного дефекта, с наличием ИР или без нее. В связи с тем, что ИР оказалась весьма распространенным явлением среди жителей крупных городов в экономически развитых государствах, для которых особенно в пожилом возрасте также характерны гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия, впервые в сравнении со всеми предыдущими рекомендациями в материалах консенсуса ADA и EASD (2006) в алгоритме ведения пациентов с СД2 был изменен первый этап лечения. До 2006 г. он заключался лишь в изменении образа жизни пациентов в дебюте заболевания, теперь же консенсусом определено наряду с изменением образа жизни обязательное назначение медикаментозной терапии. Рекомендованный алгоритм пероральной терапии СД2 в дебюте заболевания заключается при отсутствии противопоказаний в назначении МФ и регулярном контроле функции почек [4–6].

Выбор МФ в качестве гипогликемизирующего средства первой линии обороны (с учетом ИР) определяется тем обстоятельством, что этот препарат, обладая целым спектром биологических активностей, не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса. Во-первых, МФ уменьшает синтез глюкозы в печени преимущественно за счет подавления глюконеогенеза и в меньшей степени гликогенолиза, являясь в связи с этим единственным ПССП, способствующим нормализации уровня гликемии натощак. Во-вторых, МФ до 50 % повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (инсулинстимулированный захват глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами), улучшает в инсулинчувствительных тканях транспорт глюкозы за счет повышения активности тирозинкиназы в инсулиновых рецепторах и системы мембранных белков-переносчиков – GLUT-1 и GLUT-4. Кроме этого, МФ оказывает пострецепторное действие, заключающееся в стимуляции неокислительного пути биотрансформации глюкозы – синтез гликогена, превращение глюкозы в лактат и триглицериды. Все это в совокупности и обеспечивает целевой эффект – снижение уровня глюкозы крови и ее эффективной утилизации.

Дополнительный лечебный потенциал МФ обеспечивается еще двумя его активностями: способностью замедлять скорость всасывания углеводов в кишечнике, обеспечивающий тем самым снижение постпрандиальной гликемии, и слабым анорексигенным эффектом, связанным с непосредственным воздействием препарата на слизистую оболочку кишечника. В совокупности все это влечет за собой уменьшение поступления глюкозы с пищей и постепенное снижение веса, что в свою очередь сопряжено с одной из важнейших целей терапии – уменьшением ИР.

По существующим в настоящее время представлениям, основанным на результатах широкомасштабных мировых исследований, монотерапия МФ на фоне модифицированного образа жизни позволяет снизить уровень HbA1c в среднем на 2,0 % в сравнении с исходным значением. Однако долгосрочной коррекции гликемии таким образом достичь не удастся. Общеизвестно, что ни один ПССП, использующийся в моноварианте даже в максимальной дозе, не обеспечивает длительного поддержания нормального уровня HbA1c ($< 7\%$) в связи с полиэтиологичностью и многомеханизменным патогенезом СД2 [5, 7]. Как уже указывалось, фундаментальная основа патогенеза этого заболевания представлена тремя феноменами: ИР, нарушением секреции инсулина и избыточным синтезом глюкозы в печени. Как правило, на начальных этапах заболевания ведущую роль играет нарушенная чувствительность к инсулину, а дальнейшее прогрессирование заболевания обусловлено возрастающим угнетением секреторного ответа.

Формирующаяся на этом этапе хроническая субкомпенсация СД2, проявляющаяся стойкой гипергликемией и соответственным повышением уровня HbA1c $> 7\%$, требует как можно более быстрого начала осуществления второго этапа лечения этого заболевания – проведения комбинированной сахароснижающей терапии, т.е. добавления к схеме лечения дополнительных ПССП или инсулина. Обусловленность этого этапа в большинстве случаев нарастающей секреторной недостаточностью тем не менее требует осмотрительного подхода к назначению как инсулина, так и препаратов, относящихся к группе секретagogов. Это касается прежде всего препаратов сульфонилмочевины (СМ) (гликлазид, глибенкламид). На практике зачастую без определения секреторных потенций пациента усиление первого этапа лечения заключается в механическом назначении ГК или комбинированных препаратов, содержащих фиксированные концентрации МФ и ГК (глюбомет, глюкованс).

Такой вариант лечения, априори подразумевающий повышение риска гипогликемий (за счет СМ) и обеспечивающий ускоренное истощение секреторного аппарата поджелудочной железы, представляется малообоснованным, хотя и является дешевым и широко распространенным. При этом не следует забывать и тот факт, что титрация любых сахароснижающих препаратов до максимальных доз, в определенной степени сопряженная с увеличением фармакологического эффекта, сопровождается существенным увеличением частоты различных побочных эффектов, в частности, гипогликемии, что зачастую не сопоставимо с достигаемым уровнем снижения гипергликемии.

В настоящее время гипогликемия является наиболее неприятным осложнением сахароснижающей терапии СД. Проявляясь рядом вегетативных нарушений (сердцебиение, дрожь, чувство голода, повышение потоотделения, нарушение внимания, дезориентация, спутанность сознания, судороги), гипогликемия пугает пациентов, в значительной мере снижая их приверженность к лечению и приводя к существенной утрате работоспособности. Согласно некоторым исследованиям [1], частота ночной гипогликемии составляет приблизительно 22,7 %, при этом из-за эпизодов днев-

ной гипогликемии 18,3 % пациентов вынуждены покинуть рабочее место преждевременно или пропустить целый рабочий день. Таким образом, не менее 20 % пациентов с СД (из выборки около 1400 чел.) не в состоянии отработать полный рабочий день из-за проявления гипогликемии [8].

В цитированном исследовании выявлено, что пациенты, перенесшие хотя бы 1 эпизод гипогликемии, вынуждены выполнять в среднем 5,6 дополнительных измерений уровня глюкозы в крови на протяжении последующей недели после перенесенного эпизода, каждый четвертый пациент после перенесенного эпизода гипогликемии обязательно прибегает к помощи врача, 25 % пациентов на инсулинотерапии после перенесенного эпизода гипогликемии вынуждены снизить дозу инсулина.

Поскольку это исследование проводилось в странах Европы и США, то, имея в виду Россию, где культура самоконтроля, обеспеченность населения препаратами и средствами самоконтроля далеки от приемлемого уровня, гипогликемии становятся бичом реальной терапии СД. Пациенты боятся этих эпизодов и целенаправленно поддерживают более высокий уровень гликемии, чем это должно быть в рамках компенсации. В связи с этим терапевтические рекомендации в наших условиях должны быть строго выверенными и иметь высокий уровень комплаентности.

С другой стороны, продолжая тему комбинированной терапии, следует заметить, что зачастую пациенты, получив второй препарат или фиксированную комбинацию ПССП, надолго исчезают из поля зрения врача и выпадают из поля наблюдения, подвергая себя риску неконтролируемого развития и прогрессирования поздних осложнений СД, поскольку известно, что даже непродолжительные периоды гипергликемии у пациентов повышают риск микро- и макрососудистых осложнений.

Следует обратить внимание также и на то, что после длительной монотерапии в максимальных дозах назначение ПССП другого класса не приводит к сколько-нибудь значимым клиническим результатам [9]. А вот риск гипогликемий возрастает значительно, особенно когда речь идет о недостаточно дисциплинированных пациентах или наличии у них определенных социально-бытовых сложностей. По результатам цитированного исследования было констатировано существенное преимущество максимально раннего назначения комбинации субмаксимальных доз различных групп ПССП для достижения оптимального гликемического контроля без риска увеличения частоты побочных эффектов [5, 10].

В настоящее время оптимальная схема комбинированной терапии включает в себя сочетание МФ и производных СМ, среди которых предпочтение отдается препаратам, которые принимаются однократно в сутки (гликлазид, МВ, глимепирид). Поскольку одним из важнейших звеньев патогенеза СД2 является секреторный дефект β -клеток островков Лангерганса, целесообразность использования этой группы препаратов очевидна в силу их способности стимулировать секрецию эндогенного инсулина и уменьшать его совокупный дефицит. В силу определенной химической структуры ретардированные препараты с высокой степенью сред-

ства взаимодействуют с гомологичным рецептором на мембране β -клеток и поэтому оказывают пролонгированный сахароснижающий эффект и употребляются в меньших, чем другие препараты СМ, дозах. В реальных же условиях лидирующие позиции среди используемых производных СМ занимает ГК (манинил), который обычно назначается 2 раза в сутки, а зачастую и 3 раза в сутки, причем в тех дозировках, которые не рекомендует даже сама фирма-изготовитель. Чем обусловлена такая приверженность к ГК?

Этот препарат, как и МФ, достаточно эффективно убирает постпрандиальную гипергликемию и обеспечивает снижение HbA1c вплоть до 1,5–2 % от исходного уровня (МФ в моноварианте без коррекции образа жизни – до 1,5). При этом действие ГК начинается быстрее, чем у МФ. Самым главным является то, что этот препарат экономически вне конкуренции, поскольку относится к наиболее дешевой группе сахароснижающих средств. Неблагоприятными последствиями использования препаратов СМ являются обусловливаемый ими набор веса и учащение эпизодов гипогликемий, особенно при повышении дозировок до максимальных.

Несмотря на то, что вне зависимости от особенностей фармакокинетики и фармакодинамики все производные СМ преимущественно стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи и обеспечивают тем самым свой максимальный терапевтический эффект в виде снижения постпрандиальной гипергликемии, количество эпизодов гипогликемий при их использовании в сравнении с блокаторами ДПП-4 зачастую сравнимо с инсулинотерапией.

Тем не менее, невзирая на то, что в Алгоритме ААСЕ/АСЕ (октябрь 2009 г.) рекомендуется в зависимости от стартовых показателей декомпенсации СД и эффективности проводимой терапии, отражающихся в определяемых уровнях HbA1c, как в начале сахароснижающей терапии (в дебюте заболевания при уровне HbA1c 6,5–7,5 % в качестве монотерапии), так и в целях ее интенсификации использовать ингибиторы ДПП-4 наряду с МФ и акарбозой, фактическое назначение этих препаратов в настоящее время все еще остается в арьергарде. Более того, при неэффективности стартового лечения, вероятно, именно дороговизна ингибиторов ДПП-4 не позволяет их назначать широкому контингенту пациентов с показаниями для интенсификации ИР-устраняющей терапии комбинаций МФ с этими препаратами и использовать только секретагоги – препараты СМ и в ряде случаев глиниды.

Важным, но пока плохо реализуемым практически тезисом является рекомендация до перехода на инсулинотерапию назначения комбинаций из трех ПССП при неэффективности двухкомпонентных схем. Как правило, неэффективное использование даже двух препаратов, за исключением фиксированных комбинаций типа глибомет, глюкованс, уже создает почву для принятия решений о переходе на инсулинотерапию, а не усиления анти-ИР-терапии.

Таким образом, российские реалии, к сожалению, вносят свои коррективы в разрабатываемые прогрес-

сивные рекомендации по управлению СД, однако компетентная оценка происходящего позволяет в определенной степени осознанно нивелировать их негативное влияние.

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

1. Раннее начало комбинированной терапии с использованием МФ и секретагогов – производных СМ рекомендуется при доказанном снижении секреторного ответа β -клеток, а увеличение их дозы вплоть до максимальной в комбинации не является полностью безопасным, поскольку увеличивает риск гипогликемий.

2. Раннее начало комбинированной терапии с использованием ингибиторов ДПП-4 в сроки до наступления неэффективности монотерапии МФ является оправданным, поскольку более безопасно, обеспечивает уменьшение вариабельности показателей гликемии, а также стабилизирует гликемию, уменьшая в течение суток число эпизодов максимально допустимого ее подъема.

3. При обучении больных СД необходимо интенсифицировать мотивацию пациентов на использование не только двух-, но и трехкомпонентных схем комбинированной терапии.

Литература

1. Гипогликемии: влияние на трудоспособность пациентов с сахарным диабетом // INT. J. Endocrinology. 2011. URL: <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-22463/article-22544/> (дата обращения: 20.03.2012).
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инcretины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. М., 2010. 92 с.
4. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy / D.M. Nathan [et al.] // Diabetes Care. 2006. № 5. P. 1963.
5. Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // N. Eng. J. Med. 2007. № 2. P. 437.
6. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of therapy // Diabetes Care. 2009. № 1. P. 1.
7. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // Lancet. 1998. № 352. P. 854.
8. The Impact of Non-Severe Hypoglycemic Events on Work Productivity and Diabetes Management / M. Brod [et al.] // Value In Health. 2011. URL: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(11\)00133-1/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)00133-1/abstract) (дата обращения: 20.03.2012).
9. Паньків В.И. Комбинированная терапия как еще одна возможность компенсации СД 2-го типа // INT. J. Endocrinology. 2011. URL: <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-21279/article-21312/> (дата обращения: 20.03.2011).
10. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008. 63 с.