

Инсулиносенситайзеры – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике

А.Л. Терехова, А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии
ММА им И.М. Сеченова

XXI век – век технического прогресса, нанотехнологий, колоссального по темпу ритма жизни и фаст-фуда неизменно поставил перед медицинским сообществом необходимость решения ряда серьёзных проблем. К таким проблемам относятся неумолимо распространяющиеся по всему миру, особенно затрагивая развитые страны, ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа с сопутствующими им многочисленными метаболическими и функциональными нарушениями. Прежде всего, указанные патологические состояния способствуют быстрому развитию микро- и макрососудистых осложнений и требуют в связи с этим больших финансово-экономических затрат. Акцентируя внимание на актуальности проблемы СД 2 типа, приведём высказывание Пола Зиммета, директора Центра диабета ВОЗ и Международного института по исследованию диабета в Австрии – «Грядет глобальный цунами диабета, катастрофа, которая станет кризисом здравоохранения XXI столетия. Это может впервые за 200 лет снизить продолжительность жизни в глобальном масштабе». Все вышеприведённое диктует необходимость активного поиска и внедрения в клиническую практику новых подходов к управлению этим заболеванием и предотвращению его осложнений [1].

В основе СД 2 типа лежат два центральных фактора: инсулинорезистентность и недостаточная функция β -клеток. Особенности течения заболевания и эффективность применяемой терапии определяются индивидуальным сочетанием этих двух основных причин. Единого мнения о том, какой из перечисленных факторов является первичным в патогенезе СД 2 типа, нет. Тем не менее, исследования последних лет подтверждают первичность инсулинорезистентности [2].

В настоящее время существуют немедикаментозные и фармакологические методы коррекции инсулинорезистентности. К первым относятся низкокалорийная диета и физические нагрузки – опора, на которой базируется лечение всех больных с СД 2 типа. Следование указанным предписаниям – постепенное снижение массы тела и повышение физической активности у мотивированных пациентов может резко повысить чувствительность к инсулину. Тем не менее у тучных больных в силу значительной выраженности инсулинорезистентности указанных мер чаще оказывается недостаточно. Тогда возникает необходимость применения фармакологических методов. С середины

XX века фармацевтическая промышленность работает над созданием препаратов, устраняющих инсулинорезистентность. Первым лекарственным средством, доказавшим свою эффективность и безопасность и заслужившим признание специалистов, стал метформин из группы бигуанидов.

Метформин (Сиофор, Berlin-Chemie/Menarini, Германия) является наиболее изученным и широко используемым препаратом на протяжении пяти десятилетий. На сегодняшний день многочисленные клинические испытания позволили оценить его терапевтическую значимость и расширить круг показаний к назначению. Метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину за счёт влияния на инсулиновые рецепторы, увеличивая их количество на мембранах клеток, повышая скорость фосфорилирования ферментов, передающих сигнал, а также уменьшения экспрессии ферментов глюконеогенеза и симпатической активности. Доказано его влияние на выраженность компенсаторной гиперинсулинемии (базальной, стимулированной), продукцию глюкозы печенью, а также усиление утилизации глюкозы тканями-мишенями. Метформин обладает анорексигенным действием, способностью замедлять всасывание белков и жиров, что приводит к снижению массы тела. Препарат несколько усиливает анаэробный гликолиз в тонком кишечнике. Значительный вклад в кардиопротективное действие метформина вносит его влияние на метаболизм свободных жирных кислот (СЖК) и липидов. Препарат уменьшает уровень СЖК и их окисление в тканях, уровень ТГ и ЛПОНП, снижается также уровень общего холестерина и ЛПНП. Метформин может также снижать проникновение липидов в клеточные и внеклеточные компоненты атероматозных бляшек и снижать сосудистую пролиферацию в гладкой мускулатуре при экспериментах на клеточной культуре. Подтверждено положительное воздействие на функцию эндотелия и диастолическую дисфункцию. Кроме того, есть данные, что метформин снижает окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, риск тромбообразования.

Как известно, основной точкой приложения данного препарата является чувствительность к действию инсулина на уровне печени. Метформин – единственный пероральный гипогликемизирующий препарат, уменьшающий продукцию глюкозы печенью, которая у пациентов с СД 2 типа повышена в среднем в два раза. В результате происходит снижение глюкозы в крови не только натощак, но и базального уровня без риска развития гипогликемических состояний, что играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. Комплексное влияние метформина на метаболизм глюкозы обусловлено тремя основными механизмами: уменьшением продукции глюкозы печенью, улучшением утилизации глюкозы тканями и торможением всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Благодаря этим эффектам, а также дополнительным ангиопротекторным свойствам, метформин – единственный препарат, который, по данным UKPDS, снижает у пациентов с СД 2 типа риск смертности от инфаркта миокарда на 39 %, инсульта – на 41 %. При лечении метформином ускоряется утилизация глюкозы инсулинзависимыми тканями, что обусловлено нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также стимуляцией синтеза белков-транспортёров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. В отличие от производных сульфонилмочевины метформин не оказывает стимулирующего влияния на секрецию инсулина, поэтому лечение метформином не сопровождается риском усиления гиперинсулинемии, а значит, не усугубляет

нарушения в сосудистой стенке и нарастания массы тела. Напротив, метформин способствует стабилизации и даже некоторому снижению массы тела у больных с ожирением.

Безопасность применения метформина доказана как клиническими исследованиями, так и многолетним успешным применением в лечении сахарного диабета. В 2006 г. опубликовано Согласованное Постановление Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета, касающееся управления гипергликемией при СД 2 типа. По мнению экспертов, принимавших участие в разработке Согласованного Постановления, в связи с тем, что изменение образа жизни не позволяет удерживать метаболический контроль на длительной основе, на первом этапе одномоментно должен назначаться Метформин, практически на этапе установления диагноза. По их мнению, Метформин рекомендуется применять на начальных этапах фармакологического лечения, в случае отсутствия специальных противопоказаний, в связи с его влиянием на уровень гликемии, отсутствием прибавки массы тела и гипогликемии, низким уровнем побочных эффектов, хорошей переносимостью и относительно низкой стоимостью. Таким образом, в настоящее время Метформин является препаратом выбора в лечении СД 2 типа как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемизирующими средствами.

Метформин позволяет решить поставленную задачу по снижению инсулинорезистентности, воздействуя на ткани печени, тем самым, уменьшая активность протекающих там процессов гликогенолиза и глюконеогенеза и в меньшей степени влияя на инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани. В конце 90-х гг. появилась принципиально новая группа лекарственных препаратов, способствующая решению этого вопроса [3].

Такой группой стали тиазолидиндионы, или глитазоны. Они являются синтетическими агонистами гамма-рецепторов, активируемых пероксизмальным пролифератором (PPAR-гамма). Активирование PPAR-γ сопровождается многочисленными метаболическими и сосудистыми эффектами как следствие ингибирования или повышения экспрессии значительного количества генов, включая гены, участвующие в контроле углеводного и жирового обмена, микроциркуляции, свёртывающей системы и воспалительного ответа организма. В результате увеличивается активность транспортёров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4), глюкокиназы, липопроteinлипазы и других ферментов, активируется липогенез в жировых клетках, уменьшается поступление свободных жирных кислот в другие ткани, снижается возможность развития инсулинорезистентности в мышцах и печени. Тиазолидиндионы, устраняя инсулинорезистентность, усиливают физиологическое действие собственного эндогенного инсулина и при этом снижают его концентрацию в крови. Кроме того, глитазоны обладают способностью сохранять функциональную активность β-клеток поджелудочной железы, то есть способностью осуществлять профилактику СД 2 типа, что ставит их на ступень выше других сахароснижающих препаратов.

В России зарегистрировано два оригинальных препарата из рассматриваемой группы – росиглитазон и пиоглитазон. Наибольшее распространение получил росиглитазон, который используется во всем мире уже на протяжении многих лет. Многочисленные клинические исследования, в т. ч. такие масштабные, как ADOPT, DREAM, RECORD, оценивали клиническую эффективность данного препарата, определяемую на основании влияния

на гликемический контроль. Результаты многих исследований продемонстрировали достоверное улучшение параметров углеводного обмена, снижение уровня гликированного гемоглобина, значительное улучшение чувствительности к инсулину по сравнению с другими ПССП и даже способность тиазолидиндионов играть позитивную роль в сохранении функции β-клеток. Однако данные клинические испытания не определяли влияние указанных препаратов на микро- и макроваскулярные осложнения сахарного диабета, включая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. А тем временем, влияние любого сахароснижающего средства на сердечно-сосудистые исходы особенно важно, потому что более 65 % всех смертей у пациентов с сахарным диабетом обусловлено сердечно-сосудистыми причинами. Кроме того, известно, что способность лекарственного препарата улучшать гликемический контроль совершенно не обязательно определяет также и его способность снижать риск осложнений сахарного диабета, во всяком случае макроваскулярных [4]. Таким образом, возможность использования такого суррогатного параметра, как уровень гликемии, в оценке влияния антидиабетического препарата на долгосрочный прогноз и риск кардиоваскулярных осложнений, представляется крайне сомнительной. Тем не менее, до определённого момента именно исходя из подобных показателей (изменение гликемического контроля, липидного профиля сыворотки, уровня антиоксидантов и др.) проистекали выводы о безопасности применения росиглитазона и благоприятном влиянии его на сердечно-сосудистые исходы. В этой связи данные мета-анализа «Влияние росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин», представленные E. Nissen и K. Wolski в мае 2007 г. [5], всколыхнули медицинскую общественность и вызвали подъём научного интереса к рассматриваемой проблеме.

В своей работе E. Nissen и K. Wolski [5] проанализировали 42 исследования, соответствовавших следующим критериям включения: продолжительность более 24 недель, наличие контрольной группы лиц, не получавших росиглитазон, и регистрация за время испытания, по крайней мере, одного инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. В мета-анализ вошли и такие крупные исследования, как ADOPT, DREAM. Все пациенты, принимавшие росиглитазон, были объединены в одну группу, контрольная же группа была представлена больными, получавшими любой другой сахароснижающий препарат (метформин, препарат сульфонилмочевины, инсулин) или плацебо. Средний возраст пациентов обеих групп был менее 57 лет, по численности умеренно преобладали мужчины, исходный уровень гликированного гемоглобина составлял около 8,2 %. Поскольку количество кардиоваскулярных событий, зарегистрированных во многих исследованиях, было крайне небольшим, относительный риск и 95 % доверительный интервал оценивался путём применения метода Пето. Данные мета-анализа показали, что применение росиглитазона ассоциируется с достоверным увеличением риска развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности – 1,43; 95 % доверительный интервал 1,03–1,98; $P = 0,03$) и риска смерти от сердечно-сосудистых причин (коэффициент вероятности 1,64; 95 % доверительный интервал 0,98–2,74), не достигшего, однако, уровня статистической значимости ($P = 0,06$). Сопоставление полученных коэффициентов вероятности с плацебо подтверждает, что выявленное повышение риска на фоне приёма росиглитазона не является следствием протективных эффектов активных препара-

ратов из группы сравнения. Механизм, лежащий в основе увеличения частоты развития инфаркта миокарда и смерти от кардиоваскулярных причин, остаётся неясным. Между тем, одним из потенциально способствующих этому факторов может быть неблагоприятное влияние росиглитазона на липидный профиль. Так, согласно информации, предоставленной компанией производителем в описании лекарственного препарата, среднее повышение уровня ЛПНП-ХС на фоне 26-недельного курса терапии росиглитазоном в дозе 8 мг/сутки составляет 18,6 % [6], что может вносить существенный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Известно также, что росиглитазон и другие тиазолидиндионы учащают и ускоряют развитие застойной сердечной недостаточности, обусловленной задержкой жидкости и увеличением ОЦК. Вероятно, перегрузка объёмом левого желудочка повышает потребность миокарда в кислороде, что у предрасположенных лиц может провоцировать ишемию [7]. Однако все вышеперечисленное является лишь логическим предположением, поскольку знание механизма действия лекарственного препарата отнюдь не позволяет составить представление обо всех его благоприятных и неблагоприятных эффектах и напротив.

Отдельного внимания заслуживают исследования, оценивающие роль тиазолидиндионов в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности.

Ретроспективное когортное исследование, представленное Thomas E. Delea, John S. Edelsberg, May Nagiwaга и соавт. [8], сообщает о том, что применение тиазолидиндионов ассоциируется с 60 % относительным увеличением риска развития новых случаев сердечной недостаточности (уровень риска – 1,76; доверительный интервал 1,43–2,18; $P < 0,001$) по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, с отягощённым анамнезом по осложнениям сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, ОНМК, транзиторные ишемические атаки и др.), принимающих ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы. Так, в переводе на абсолютные значения, использование тиазолидиндионов у больных с сахарным диабетом 2 типа может приводить к появлению двух дополнительных случаев сердечной недостаточности и одному случаю госпитализации по указанной причине в год. Исследователи акцентируют внимание на том, что результатов одного ретроспективного исследования недостаточно для установления точной причинно-следственной связи, однако полученные данные свидетельствуют о необходимости для практических врачей осторожно использовать тиазолидиндионы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, сердечной недостаточностью и быть предельно внимательными к малейшим начальным проявлениям недостаточности кровообращения на фоне терапии препаратами данной группы.

В одной из публикаций журнала *Watch General Medicine* от 18.11.2003 г. Allan S. Brett [9] представил результаты другого ретроспективного исследования, целью которого также являлось установление причинно-следственной связи между применением тиазолидиндионов и развитием новых случаев сердечной недостаточности. В исследование вошли 5441 пациент с СД 2 типа, принимавший препарат из группы тиазолидиндионов и 28 103 пациента, получавших другую сахароснижающую терапию (контрольная группа). Согласно полученным данным, за период наблюдения, составивший в среднем 9 мес., новые случаи регистрировались чаще в группе глитазонов (2,3 %) при сопоставлении с контрольной (1,4 %). Кроме

того, как и в предыдущем исследовании, значимый риск (уровень риска 1,76) сохранялся у лиц пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сходные данные были получены в проспективном, когортном исследовании A. Karter и соавт. [10], изучавшем частоту впервые развившейся сердечной недостаточности на фоне терапии пиоглитазоном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не получавших до этого момента никаких сахароснижающих препаратов. По результатам исследования у 74 (0,2 %) из 24 973 пациентов без предшествующих проявлений сердечной недостаточности, принимавших пиоглитазон, был зарегистрирован первый подобный эпизод, а у 69 (3,5 %) из 1964 больных с отягощённым анамнезом по указанному патологическому состоянию на фоне пиоглитазона оно развилось повторно. По сравнению с контрольной группой, уровень риска составил 1,8.

В рамках обсуждения последних публикаций, посвящённых росиглитазону, целесообразно также остановиться на мета-анализе, который был представлен Dr. Bernd Richter в июле 2007 г. [11]. В обзоре проанализированы данные 18 опубликованных исследований при участии 3888 пациентов с СД 2 типа, средняя продолжительность приёма росиглитазона составила 26 недель. По результатам работы параметры углеводного обмена на фоне терапии росиглитазоном, оценивавшиеся по уровню гликированного гемоглобина, не продемонстрировали достоверных отличий от таковых при применении других сахароснижающих препаратов. Серьёзные побочные эффекты при терапии росиглитазоном регистрировались чаще (6 %), чем в контрольной группе. Так, по данным 9 (4739 пациентов) из 18 представленных исследований, развитие отёчного синдрома отмечено у 287 больных, принимавших росиглитазон, при 134 случаях в группе сравнения (коэффициент вероятности – 2,27; 95 % доверительный интервал 1,83–2,81). В исследовании ADOPT продемонстрирована большая частота переломов у женщин на фоне терапии росиглитазоном, чем при назначении метформина или глибенкламида [12]. При оценке риска кардиоваскулярных событий, общей и сердечно-сосудистой смертности авторы не выявили достоверных отличий между группой росиглитазона и контрольной, однако при этом все коэффициенты вероятности указывают на повышение риска указанных состояний в первой группе. Таким образом, не получено очевидных данных о каких-либо преимуществах данного антидиабетического препарата перед другими, поскольку такие побочные эффекты как отёки, переломы и возможное повышение риска развития инфаркта миокарда заставляет клинициста крайне осторожно относиться к назначению указанного препарата. В связи с вышеизложенным, очевидно, что отношение риска и пользы применения росиглитазона у пациентов с СД 2 типа требует скорейшего пересмотра с оценкой в качестве конечных точек «твёрдых критериев» (клинических событий и смертности). Между тем, учитывая уже имеющуюся доказательную базу в отношении опасных эффектов данного препарата, проведение дальнейших исследований представляется сомнительным с позиций этики.

Обращаясь ко второму препарату из группы тиазолидиндионов – пиоглитазону, приведём результаты недавно завершённого крупного многоцентрового двойного-слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROactive [13]. В исследовании приняли участие 5238 пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистым забо-

лечениями, получавшие пиоглитазон или плацебо в дополнение к своей исходной сахароснижающей терапии. Пациенты, перенесшие в анамнезе инфаркт миокарда ($n = 2445$), были дополнительно объединены в подгруппу, для которой исследователи предварительно задали и определили несколько составных конечных точек. По результатам исследования не зарегистрирована достоверная разница в скорости развития кардиоваскулярных событий или смерти (первичные конечные точки) между двумя группами, однако при анализе дополнительных точек в обозначенной подгруппе выявлено достоверное снижение риска повторного инфаркта миокарда (5,3 % в сравнении с 7,2 %; $p = 0,0453$) и в целом острого коронарного синдрома (уровень риска 0,63; $p = 0,035$) среди пациентов, получавших терапию пиоглитазоном. И хотя в упоминавшейся подгруппе достоверно чаще регистрировалось развитие сердечной недостаточности на фоне лечения пиоглитазоном (13,5 % в сравнении с 9,6 %; $p = 0,003$), увеличение смертности по причине возникшей недостаточности кровообращения при этом не обладало достаточным уровнем доказательности (1,4 % по сравнению с 0,9 %; $p = 0,283$). Полученные результаты в целом выглядят довольно обнадеживающе, пока не возникает вопрос: «Насколько необходимо клиницисту, планируя коррекцию сахароснижающей терапии у пациента с СД 2 типа и перенесенным инфарктом миокарда, а, вероятно, и другими сопутствующими кардиологическими проблемами, назначать препарат, не имеющий преимуществ по антигипергликемическому действию, и достоверно увеличивающий риск развития, пусть и нефатальной, но недостаточности кровообращения, при наличии более безопасных альтернатив?». При рассмотрении ситуации в подобном ключе использование пиоглитазона и, тем более, росиглитазона у данного контингента больных представляется неоправданным с позиций сопоставления риска и пользы.

Остановимся ещё на одном важном побочном эффекте тиазолидиндионов – остеопорозе. Исследования на грызунах выявили, что причиной снижения минеральной плотности костной ткани является нарушение процесса функционирования остеобластов. Воздействие глитазонов на PPAR- γ рецепторы стволовых клеток костного мозга приводит к торможению их дифференцировки в остеобласты и остециты, и в то же время к усилению их превращению в зрелые адипоциты; активизирующее влияние тиазолидиндионов на остеокласты че-

рез PPAR- γ рецепторы не доказано [14]. По некоторым данным, снижение костеобразования связывают также с преждевременным апоптозом остеобластов и остецитов в костном мозге. В настоящее время в мире возрастает число публикаций, сообщающих о негативном влиянии глитазонов на костную ткань [15]. По результатам крупного исследования ADOPT [16] зарегистрировано увеличение риска переломов у женщин, получавших росиглитазон. Средний возраст женщин в исследовании ($n = 4360$) составлял 57 ± 4 года, относительный риск развития переломов на фоне приёма росиглитазона – 2,18 (CI 1,52–3,13), при этом среди мужчин в указанной группе относительный риск данного осложнения составил 1,18 (CI 0,77–1,8). В марте 2007 г. Такеда представила результаты анализа своей базы данных [7], включавшей 24 000 человек-лет, в отношении риска переломов при терапии пиоглитазоном. Среди женщин частота развития данного осложнения: 1,9 на 100 человеко-лет в группе пиоглитазона и 1,1 на 100 человеко-лет в группе плацебо и других активных сахароснижающих средств. Соответствующие данные в обеих группах у мужчин не имели статистически значимых отличий. Важным дополнением к имевшейся информации стали данные рандомизированного контролируемого исследования A. Grey и соавт. [18], опубликованного в январе 2007 г. Исследование включало 50 женщин без диабета и остеопороза, которые в течение 14 недель принимали росиглитазон в дозе 8 мг в сутки или плацебо. В исходе зарегистрировано достоверное снижение минеральной плотности костной ткани бедра в группе росиглитазона (-1,9 % – росиглитазон в сравнении с -0,2 % плацебо), кроме того, отмечено уменьшение уровня маркеров костеобразования (с -8 до -13 %) при неизменном уровне маркеров костной резорбции. Согласно результатам исследования S. Yaturu и соавт. [19], сравнивавшего изменение минеральной плотности костной ткани в течение 16 месяцев у 160 пожилых мужчин (средний возраст 68 лет) на фоне терапии росиглитазоном ($n = 32$) и без неё ($n = 128$). Потеря костной массы в первой группе была значительно быстрее, что в целом, отражает негативное влияние глитазонов на костную ткань и у мужчин. Однако все же информации недостаточно, и это диктует необходимость в проведении рандомизированных клинических исследований для точной оценки характера изменений костной ткани под действием тиазолидиндионов. При этом довольно значимая потеря костной массы у женщин, в т. ч., и не страдающих сахар-

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постприандиальной (после приёма пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии. Действие метформина основывается на следующих механизмах:

снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и её утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике.

СИОФОР® (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)

Метформина гидрохлорид

Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг; таблетки 1000 мг

У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Начинают с суточной дозы 1–2 таблетки Сиофор® 500 или 1 таблетки Сиофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем её увеличивают с интервалами в 5–7 дней до суточной дозы: 3–6 таблеток Сиофор® 500 или 2–3 таблетки Сиофор® 850 или 1–3 таблетки Сиофор 1000®. (Обычно суточная доза составляет 1700–2000 мг метформина гидрохлорида. Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида – 3000 мг.)

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

метформин

Сиофор®

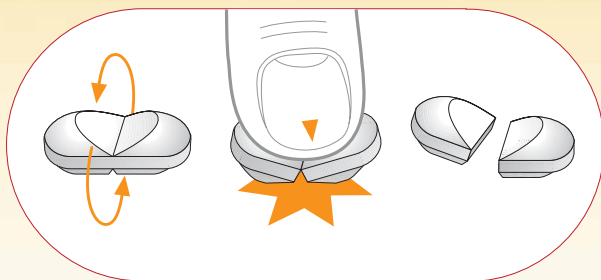


500/850/1000

ключ к решению проблемы инсулинорезистентности

- повышает чувствительность тканей к инсулину
- снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
- снижает продукцию глюкозы печенью

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ным диабетом, на фоне указанной терапии не вызывает сомнений.

В заключение хотелось бы остановиться ещё на некоторых свойствах пиоглитазона.

По данным литературных источников и материалам клинических исследований, препарат демонстрирует способность отдалять развитие сахарного диабета и замедлять его прогрессирование до формирования сердечно-сосудистых осложнений [20, 21] благодаря уменьшению инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина, протекции β -клеток поджелудочной железы, благотворному влиянию на липидный обмен (в отличие от росиглитазона) – повышение ЛПВП-ХС, снижение триглицеридов, индекса атерогенности [22].

В 2006 г. опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования применения пиоглитазона у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. На фоне терапии пиоглитазоном и соблюдения диеты в сравнении с режимом «плацебо + диета» отмечено достоверное улучшение гликемического контроля ($p < 0,001$), нормализация уровней печёночных трансаминаз – АСТ (на 40 % в сравнении с 21 %; $p = 0,04$), АЛТ (на 58 % в сравнении с 34 %; $p < 0,001$), уменьшение жировых отложений в печени (на 54 % в сравнении с 0 %; $p < 0,001$), а также повышение чувствительности ткани печени к инсулину (на 54 % в сравнении с 14 %) [23].

Интересными, на наш взгляд, представляются попытки применения пиоглитазона в неврологии. В настоящее время имеются немногочисленные данные об эффективном использовании пиоглитазона для лечения болезни Альцгеймера [24]. В рамках небольшого когортного исследования [25] проводилось изучение влияния приёма пиоглитазона 30–60 мг в сутки в течение 3–4 месяцев на ряд поведенческих категорий у 25 детей (средний возраст $7,9 \pm 0,7$ лет), страдающих аутизмом. По итогам работы побочных эффектов действия препарата отмечено не было, кроме того, зарегистрировано значительное улучшение по четырём из пяти изучавшихся поведенческих категорий – раздражительность, гиперактивность, стереотипия и латергия. Полученный результат дает хороший потенциал для дальнейших клинических и научных разработок в этой области.

За период подготовки статьи к печати на обсуждение медицинской общественности было представлено ещё одно исследование, опубликованное 12 декабря 2007 г. в *Journal of the American Medical Association* [27], целью которого в первую очередь было определение безопасности применения тиазолидиндионов в клинической практике. Коллектив авторов, возглавляемый Dr. Lorraine Lipscombe, обратил внимание, что имевшиеся к настоящему моменту времени данные на указанную тему были получены в клинических испытаниях с участием пациентов не старше 65 лет и, таким образом, не до конца ясным оставалось то, насколько эти результаты могли быть спроецированы на популяцию в целом, в которой около 40 % численности больных с СД 2 типа составляют лица старше 65 лет. В связи с этим проведённое популяционное ретроспективное когортное исследование по типу случай–контроль продолжительностью в среднем 3,8 лет включало 159 026 пациентов с СД 2 типа в возрасте 66 лет и старше, получавших терапию препаратом из группы тиазолидиндионов или другими пероральными сахароснижающими препаратами. Результаты испытания, которые во многом повторяли полученные в упоминавшихся ранее 4 мета-анализах, продемонстрировали достоверное увеличение риска развития застойной сердечной недостаточности (абсолютное число случаев – 78, коэффициент вероятности – 1,60; 95 % до-

верительный интервал 1,21–2,10; $P < 0,001$), остро-го инфаркта миокарда (абсолютное число случаев – 65, коэффициент вероятности – 1,40; 95 % доверительный интервал 1,05–1,86; $P = 0,02$) и смерти (абсолютное число случаев – 102, коэффициент вероятности – 1,29; 95 % доверительный интервал 1,02–1,62; $P = 0,03$), связанное с терапией росиглитазоном. Подобные итоги исследования вновь вызвали резонанс среди медицинской общественности. Так, Dr. Sanjay Kaul, которая несколько ранее выступала в оппозиции по отношению к оригинальному мета-анализу E. Nissen и K. Wolski [5], подвергает сомнению результаты исследования, обращая внимание на особенности его дизайна, и утверждает, что в подобной ситуации они не могут играть решающую роль в определении места тиазолидиндионов в клинической практике. Компания производитель, со своей стороны, также акцентирует внимание на наблюдательном характере исследования и ссылается на более оптимистичные результаты клинических испытаний ADOPT и RECORD. E. Nissen, в то же время, полагает, что несмотря на «слабую» сторону исследования – его дизайн, оно имеет ряд серьёзных преимуществ – это численность включённых пациентов и отсутствие спонсорской помощи. Таким образом, по мнению Nissen, результаты данного испытания должны стать ещё одним аргументом в сложившейся концепции высокого риска применения росиглитазона в лечении пациентов с СД 2 типа и ещё одним доводом для FDA к пересмотру позиций в отношении росиглитазона. Подводя итоги, хочется отметить, что эту точку зрения, как и другие, можно оспаривать, но нельзя игнорировать столь очевидный единственный вывод, проистекающий из результатов 4 мета-анализов и недавнего независимого наблюдательного исследования – росиглитазон увеличивает риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов.

Через некоторое время после публикации данных вышеуказанного испытания в декабре 2007 г. FDA выпустило дополнение к инструкции применения росиглитазона, в котором регламентировалось ограничение назначения препарата пациентам с СД 2 типа, декретированным по сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Подводя итог изложенному материалу, хочется расставить основные акценты. Тиазолидиндионы – «принципиально новая, перспективная, высокоэффективная группа сахароснижающих препаратов», как говорили о ней с момента её появления на мировом фармацевтическом рынке в 1999 г. Однако ещё до выпуска в продажу росиглитазона по результатам исследования, включавшего 2500 пациентов, имелись настораживающие данные об относительном риске развития инфаркта миокарда и других ишемических событий на фоне его приёма, составившем 1,8. Это должно было послужить стимулом к проведению дополнительных предварительных научных и клинических изысканий в этой области, тем не менее, препарат всё же был выпущен на рынок лекарственных средств и достаточно быстро, за счёт обсуждавшихся преимуществ, укрепил свои позиции в ряду широко назначаемых таблетированных сахароснижающих препаратов. Несколько позднее вошел в клиническую практику пиоглитазон (Актос). Постепенно появлялась и накапливалась новая информация относительно эффективности и безопасности данных лекарственных средств. Результаты проведённых многочисленных клинических исследований и мета-анализов в настоящее время заставляют иначе взглянуть на препараты рассматриваемой группы. Высокий риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений липидного обме-

на, остеопороза должен заставить практического врача задуматься над соотношением риска и пользы при назначениях росиглитазона. Несколько в более выгодном свете предстает пиоглитазон с его снижением риска повторных инфарктов миокарда, положительным влиянием на липидный обмен, профилактику СД 2 типа, коррекцию нарушений при неалкогольном стеатогепатозе. Тем не менее, целесообразность и рациональность применения препаратов с более высоким риском осложнений и практически равнозначной эффективностью в сравнении с другими сахароснижающими средствами, крайне сомнительна. В связи с этим проведение дальнейших научных исследований в данной области представляет этическую проблему. Изучение использования, в частности пиоглитазона, в других областях медицины с учётом уже установленных неблагоприятных воздействий на организм, может дать новую жизнь лекарственному препарату, возможно, в совершенно ином качестве.

Литература

1. Демидова Т.Ю. Роль и место авандии в комплексном лечении сахарного диабета 2 типа // Диабет. Образ жизни. 2006; 2: 29.
2. Дедов И., Балаболкин М. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность её преодоления // Врач. 2006; 11: 3–6
3. Петунина Н.А., Дорофеева Л.Г., Анциферов М.Б. Роль росиглитазона (Авандии) в лечении сахарного диабета 2 типа // Фарматека. 2006; 17: 49–52.
4. Steven Nissen and Robert Califf. A Conversation About Rosiglitazone Medscape Diabetes&Endocrinology 2007; 2007 Medscape Posted 08/21/2007.
5. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H. // The new Englnd journal of medicine. 2007; 14: 356.
6. Avandia (rosiglitazone maleate) tab lets: prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2007(package insert). (Accessed May 18, 2007 at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s023lbl.pdf>.)
7. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus al. statement from the American Heart Association and American Diabetes Association: October 7, 2003. Circulation 2003; 108:2941-8. 2001;24:973.]
8. Use of Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in People With Type 2 Diabetes_ A retrospective cohort study. Delea et al. 26: 11: 2983.
9. Glitazone Drugs and Heart Failure - Be Careful Journal Watch General Medicine November 18, 2003
10. Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, et al. Pioglitazone utilization and congestive heart failure among diabetic patients initiating new diabetes therapies. Presented

by Karter AJ at: The American Diabetes Association and American Heart Association's Working Group on Glitazones and Heart Disease; July 2002; Chicago, Ill.

11. A new Cochrane review of rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline [GSK]) in the Cochrane Database of Systematic Reviews, was led by Dr Bernd Richter July 2007; 18.
12. Петунина Н.А., Анциферов М.Б. Длительный контроль гликемии возможен. Результаты исследования ADOPT // Фарматека. 2007; 11: 60–64
13. Hiratal et al. Does pioglitazone prevent macrovascular events in patients with type 2 diabetes // Canadian Medical Association Journal. 1990; 174: 8.
14. Pioglitazone Beneficial in Diabetes Patients With Previous MI? Heartwire 2007. Medscape.
15. Schwartz et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults //Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 91: 9: 3349.
16. Thiazolidinedione Therapy Gets Complicated_ Is bone loss the price of improved insulin resistance Schwartz and Sellmeyer // Diabetes Care. 30: 6:1670.
17. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P. Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // N Engl J Med. 2006; 355: 2427–2443.
18. Takeda: Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCl) tablets for type 2 diabetes mellitus (Letter to Health Care Providers), March 2007.
19. Grey A., Bolland M., Gamble G., Wattie D., Horne A., Davidson J., Reid IR. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial // J Clin Endocrinol Metab 92:1305–1310, 2007.
20. Yaturu S., Bryant B., Jain S. Thiazolidinediones treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men // Diabetes Care. 2007; Mar; 15; [Epub ahead of print].
21. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β -cell function and diabetes risk in hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. Anny H. Xiang, Ruth K. Peters, Siri L. Kjos, Aura Marroquin, Jose Goico, Cesar Ochoa, Miwa Kawakubo, and Thomas A. Buchana // Diabetes. 2006; February; 55: 2: 517–522.
22. From Prediabetes to Diabetes to Cardiovascular Complications: Is the Progression Preventable? - Medscape, 5/31/07.
23. PROactive: Pioglitazone Reduces Recurrent Stroke in Patients with Diabetes - Medscape, 9/4/06
24. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // N Engl J Med. 2006 Nov; 30; 355: 22: 2297–307.
25. Diabetes Drug Shows Promise in treating Alzheimer's - Doctor's Guide, 7/17/06.
26. Marvin Boris, Claudia C. Kaiser, Allan Goldblatt, Michael W. Elice, Stephen M. Edelson, James B. Adams, Douglas L. Feinstein Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children // J Neuroinflammation. 2007; 4: 3.
27. Further Evidence of CV Harm With Rosiglitazone - Medscape, 12/13/07.

Диабетическая дистальная полинейропатия и синдром диабетической стопы

А.Б. Земляной, С.А. Оруджева

Институт хирургии им. А.В. Вишневского,
Росмедтехнологий, Москва

Распространённость сахарного диабета растёт в масштабах эпидемии в России и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения,

в 215 странах мира насчитывается 246 млн. больных сахарным диабетом (СД). Тревогу вызывает увеличение больных СД 2 типа, особенно среди молодых людей с избыточной массой тела. Фактическая заболеваемость СД значительно превышает регистрируемую, так как латентно протекающий СД остаётся не диагностированным. Приблизительно 7 % россиян страдают СД. В связи с увеличением продолжительности жизни населения, ожидается увеличение распространённости осложнений СД.

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации. Риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда увеличивается в 2 раза, патологии почек – в 17 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. У 20–80 % больных СД в возрасте от 20 до 75 лет встречается синдром диабетической стопы (СДС) (Vincent J. Mandracchia и соавт., 1998).

Развитие гнойно-некротического процесса на фоне диабетической стопы более чем в 50–75 % случаев приводит к нетравматическим ампутациям.

Этиопатогенез развития СДС сложен и связан с несколькими первичными факторами, которые включают: нейропатию, ишемию и инфекцию, на