

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Контакты: Алексей Вадимович Зилов azilov@hotmail.com

В работе представлен алгоритм ведения больного сахарным диабетом 2-го типа на основании современных рекомендаций. Рассмотрены принципы назначения метформина, его механизмы действия и преимущества при лечении сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: *сахарный диабет, метформин, тактика ведения*

CONTEMPORARY METHODS OF TYPE 2 DIABETES THERAPY

A.V. Zilov

*Department of endocrinology, State Educational Institution of High Professional Education of I.M. Sechenov
Moscow Medical Academy of Russian Public Health*

Contacts: Aleksey Vadimovich Zilov azilov@hotmail.com

Algorithm of management of patient with type 2 diabetes according to state-of-art recommendations is given in the paper. Principles of metmorphin administration, mechanisms of its action and advantages provided are analyzed.

Key words: *diabetes mellitus, metmorphin, management tactics*

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии СД 2-го типа занимает ведущие позиции, заболеваемость именно СД 2-го типа катастрофически растет во всех без исключения странах мира и каждые 15–20 лет общее число больных СД удваивается. Хроническая гипергликемия является не единственной составляющей СД 2-го типа. Повышению глюкозы сопутствуют висцеральное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), повышение липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности. У большинства больных также отмечают нарушения фибринолитических свойств крови, повышение уровня мочевой кислоты, наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В связи с этим, определяя тактику лечения СД 2-го типа, следует учитывать сопутствующие гипергликемии нарушения или их клинические исходы. Существующие алгоритмы лечения достаточно полно отражают вышеуказанные подходы к терапии СД 2-го типа (рис. 1). Согласно этим рекомендациям, на всех этапах фармакотерапии неосложненного СД 2-го типа препаратом 1-й линии является метформин (глюкофаж) [1].

Патогенетические предпосылки использования метформина в качестве первой линии фармакотерапии СД 2-го типа

В сложившейся клинической практике метформин представляет собой первую линию в лечении СД 2-го типа. Показана прямая целесообразность назначения препарата совместно с немедикаментозными методами лечения прямо с момента постановки клинического диагноза СД 2-го типа.

Такое влияние метформина в лечении СД 2-го типа можно объяснить его патогенетическим действием и прежде всего – снижением лежащей в основе развития СД инсулинорезистентности, причины нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ, НАЖБП и сосудистых осложнений заболевания. В отношении данного препарата имеются неоспоримые экспериментальные и клинические результаты по доказанному кардиопротективному и васкулопротективному действию. Так, в проводимых еще с 60-х годов XX в. работах, направленных на изучение эффектов метформина в отношении экспериментального атеросклероза, выявлено, что введение метформина лабораторным животным предотвращало поражение сосудов, типичное для развивающегося СД [2]. Наряду с этим отмечено снижение риска развития и прогрессирования микроангиопатий при

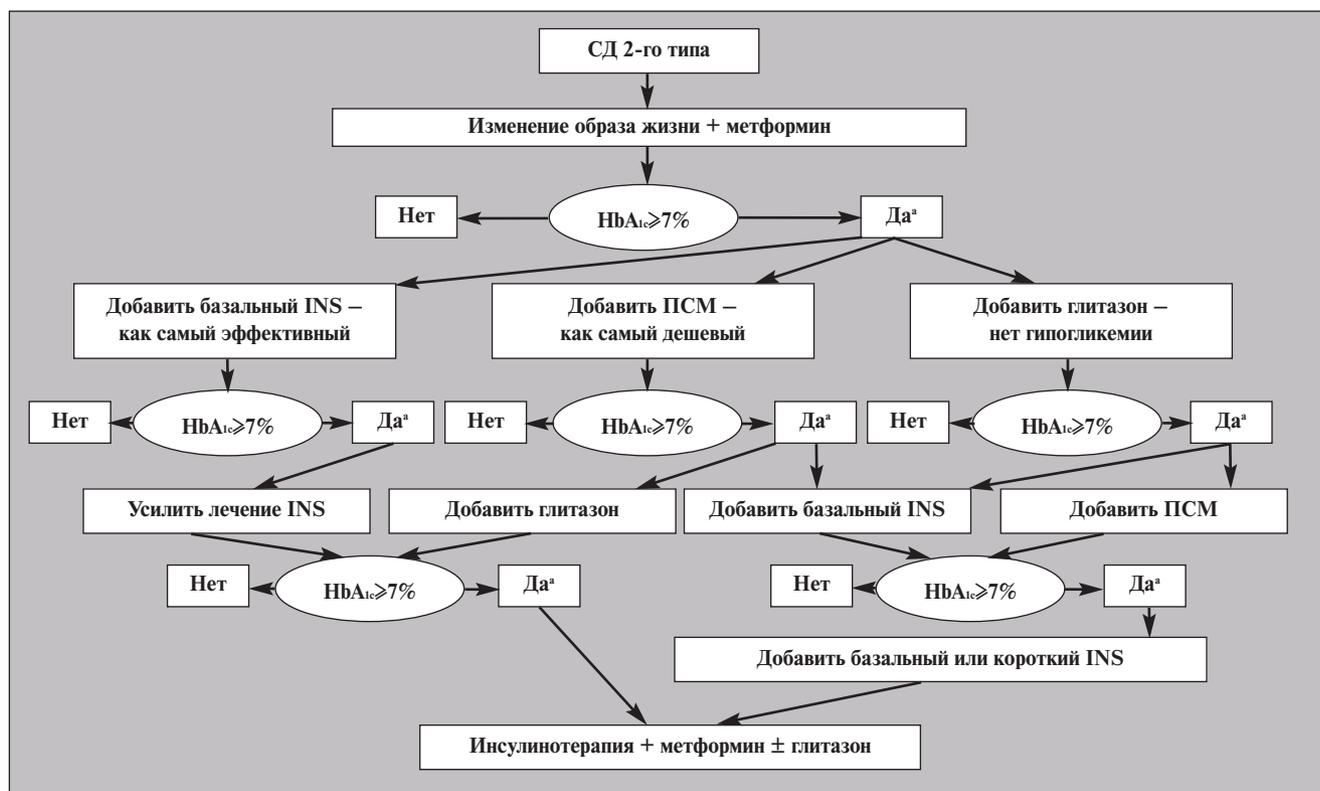


Рис. 1. Алгоритм ведения больного СД 2-го типа (консенсус ADA/EASD, 2006) [1]:
а – проверка HbA_{1c} каждые 3 мес до HbA_{1c} < 7%, затем каждые 6 мес

добавлении препарата мышам с инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к углеводам. Исследования по модулированию острой ишемии у животных с наличием и без нарушения углеводного обмена также выявили антиишемические эффекты метформина [2, 3]. В дополнение к вышеуказанным эффектам показано, что метформин у лабораторных животных усиливает вазодилатацию, потенцируя эффекты веществ, действующих через оксид азота (NO) [4]. Влияя на инсулинорезистентность и снижая уровни атерогенных липидов, метформин ослабляет включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток. Назначение метформина улучшает фибринолиз за счет уменьшения объема висцерального жира, инсулинорезистентности, снижая активность и выработку ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Выявлено также, что метформин тормозит активность фактора свертывания XIII, ослабляя формирование тромбов [5, 6]. В исследованиях N.F. Wiernsperger и E. Bouskela [7] выявлена способность метформина улучшать состояние микроциркуляторного русла, нормализовать адгезивные процессы, проницаемость сосудистой стенки (рис. 2) [8–12].

Клиническая значимость метформина

Как отмечалось выше, гипергликемия и лежащая в основе развития СД 2-го типа инсулинорезистентность – мощнейшие и независимые факторы, приво-

дящие к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. В результате этого снижается продолжительность жизни и уменьшается период трудоспособности у лиц с СД.

Большинство больных СД 2-го типа погибают от сердечно-сосудистой патологии. На протяжении многих десятилетий лечение СД фокусировалось на нормализации гликемии. Достижение эффективного гликемического контроля: снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), показателей гликемии натощак или после еды – безусловно, является важным в профилактике развития осложнений СД. Вместе с тем накоплено достаточно данных, показывающих необходимость агрессивного влияния на АГ, липиды крови при СД или начальных нарушениях углеводного обмена. Это связано с тем, что СД 2-го типа, являясь компонентом метаболического синдрома, требует не только нормализации гликемии, но и устранения факторов, влияющих на формирование или прогресс атеросклероза. В исследовании UKPDS [13] метформин существенно лучше влиял на снижение смертности или частоты сосудистых осложнений по сравнению с инсулином или производными сульфонилмочевины (ПСМ) при сходных значениях HbA_{1c}. Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить наличием множества дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного

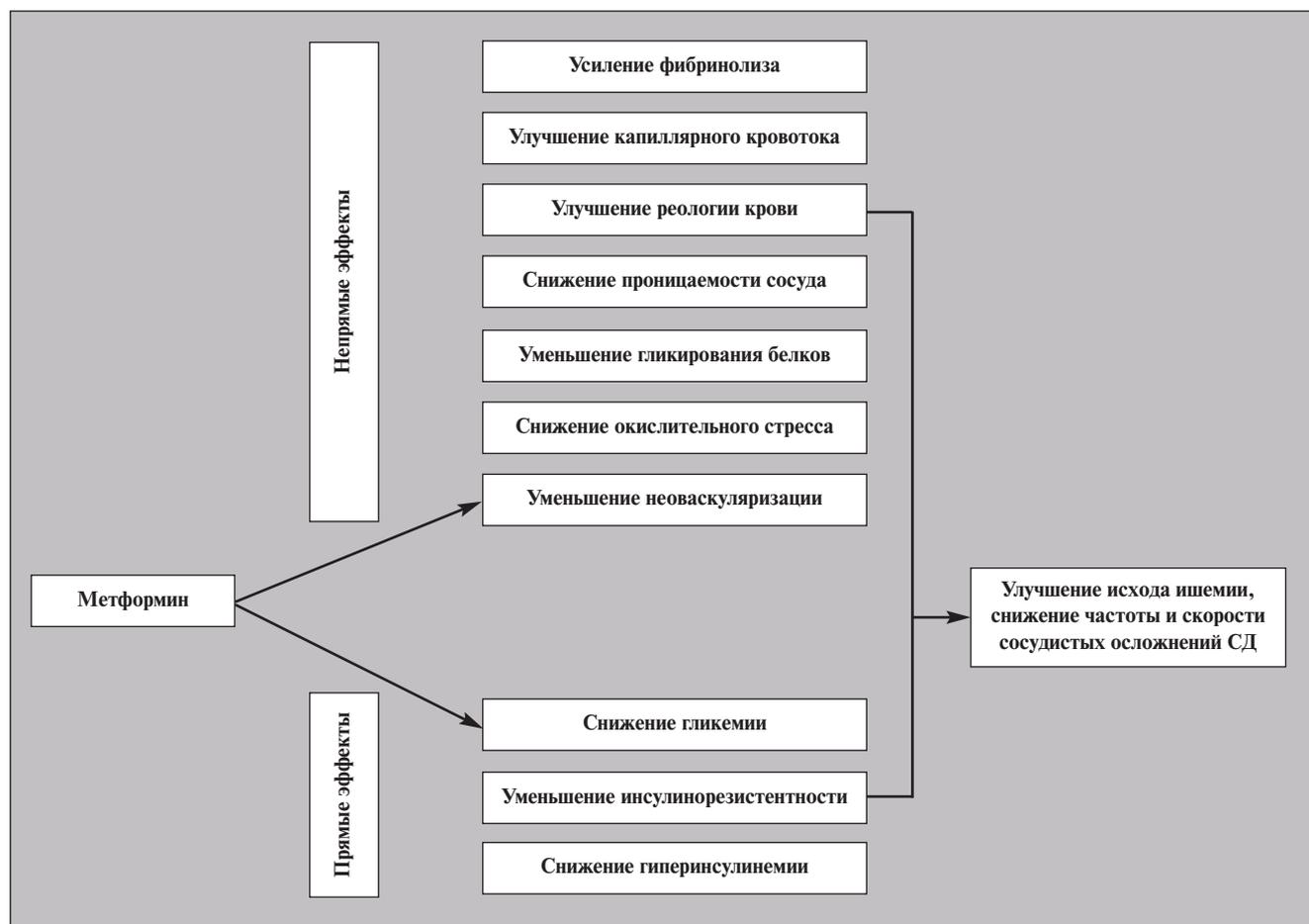


Рис. 2. Прямые и непрямые эффекты метформина

кровотока и т.п. (см. рис. 2). Эффективность метформина в плане снижения смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризационных мероприятий аналогична или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома и СД в различных сочетаниях (см. таблицу). Все эти данные позволили рекомендовать метформин в качестве терапии 1-й линии как в лечении гипергликемии, так и в улучшении прогноза у больных СД в отношении сосудистых осложнений.

В настоящее время в основных клинических рекомендациях (IDF, 2005 [14], консенсус по лечению СД 2-го типа ADA/EASD, 2006 и т.п.) метформин является первой ступенью в фармакотерапии СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела и ожирением с дебюта заболевания. Фармакотерапия СД 2-го типа должна начинаться с метформина 500 мг, титрование дозы (обычно увеличение на 500–850 мг) для уменьшения желудочно-кишечных расстройств проводится еженедельно, основным параметром контроля безопасности служит скорость клубочковой фильтрации (с осторожностью при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1,72 м²). При неэффективности монотерапии метформином, наиболее прием-

лемой комбинацией считается метформин с ПСМ или метформин с глитазонами. Однако следует отметить, что глитазоны усиливают риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), имеются противоречивые данные об увеличении смертности при их использовании.

Сходные рекомендации по целесообразности использования метформина даются и в разделах по инсулинотерапии, вне зависимости от видов назначаемых препаратов инсулина.

Современный алгоритм ведения больного СД 2-го типа можно представить в виде последовательных ступеней.

I ступень (инициация терапии) – изменения образа жизни и диеты с нормализацией массы тела. Для эффективного поддержания нормогликемии и с учетом положительного влияния на снижение массы тела метформин используется в качестве первой линии фармакотерапии СД 2-го типа. Особенности метформина являются его низкая стоимость, отсутствие риска гипогликемий, безопасность.

II ступень (дополнительная терапия) – при неэффективности терапии метформином к лечению целесообразно добавить «базальный» инсулин (недорог, улучшает параметры липидного спектра, но тре-

Снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии при СД с помощью основных лекарственных препаратов

Группы препаратов	Название препарата	Проведенные исследования	Снижение риска, %
Липидснижающие	Симвастатин	4S	42
	Правастатин	CARE	27
	Гемфиброзил	VANIT	24
	Фенофибрат	Diabetes atherosclerosis Intervention Study	23
Антигипертензивные	Фелодипин	HOT	51
	Рамиприл	Heart Outcome Prevention Evaluation study	25
	Лозартан	LIFE	24
	β-Блокаторы	BIP	42
Сахароснижающие	Метформин	UKPDS	39
	ПСМ/инсулин	UKPDS	16

бует самоконтроля и вызывает гипогликемию), ПСМ (дешевы, но способствуют увеличению массы тела и вызывают гипогликемию) или глитазоны (дороги, имеются серьезные ограничения из-за высокого риска развития ХСН, способствуют увеличению массы тела, но не вызывают гипогликемию). При недостижении целевых параметров гликемии целесообразно усиление фармакотерапии (см. рис. 1) для поддержания нормальных параметров углеводного обмена.

Исходя из принципов безопасности, эффективности, простоты и стоимости лечения, одной из наиболее целесообразных комбинаций на данном этапе представляется сочетание с метформином группы ПСМ.

ПСМ – класс пероральных сахароснижающих препаратов, оказывающих прямое стимулирующее действие на β-клетки поджелудочной железы (ПЖ). Повышение концентрации инсулина, уменьшение глюкозотоксичности приводят к усилению утилизации глюкозы тканями и снижению глюконеогенеза. К 2007 г. в PubMed зарегистрировано более 8000 работ по использованию ПСМ, в том числе более 5500 у больных СД 2-го типа. Среди всех ПСМ наиболее активным в отношении β-клеток ПЖ является глибенкламид. Данное лекарственное вещество, назначается в дозе 2,5–5,0 мг 2 раза в сутки обычно за 30–40 мин до еды. Появление в 90-х годах прошлого века микронизированных форм привело к более безопасному (меньшее число гипогликемий), удобному (прием за 10–15 мин до еды), эффективному (высвобождение препарата через 5 мин после растворения) использованию их при СД 2-го типа. Таким образом, восстанавливая секрецию инсулина, применение ПСМ, в частности микронизированного глибенкламида, приводит к улучшению показателей постпрандиальной гликемии [15, 16]. Сохранение эффективности комбинации можно упростить посредством выпуска готовых лекарственных форм.

В связи с этим вызывает интерес новая лекарственная форма, зарегистрированная в РФ чуть более года назад. Это фиксированная комбинация микронизированного глибенкламида в дозе 2,5 и 5,0 мг с метформином 500 мг, представленная под коммерческим названием глюкованс [17–22]. Ниже приведены основные особенности данной лекарственной формы:

1) биодоступность каждого компонента препарата идентична свободной комбинации метформина и глибенкламида;

2) более быстрое достижение максимальной концентрации глибенкламида в сыроворотке крови в составе глюкованса;

3) сохранная фармакокинетика метформина и ускоренное действие микронизированных форм глибенкламида позволяют принимать препарат перед едой за счет более быстрого наступления пика активности глибенкламида.

Вышеуказанные эффекты глюкованса позволяют не только достигать лучших значений гликемии при СД 2-го типа, но и улучшать качество жизни больных, упрощая схему приема сахароснижающих препаратов. Применение глюкованса способствует достижению лучших значений гликемии при использовании эквивалентных доз отдельного лечения СД 2-го типа метформином и глибенкламидом. Анализируя наш собственный клинический опыт по применению готовых комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов, в частности глюкованса, следует отметить высокую эффективность, лучшую комплаентность лечения, хорошую переносимость и высокую безопасность данных лекарственных форм.

Заключение

С учетом особенностей фармакодинамики, влияния на снижение гликемии (в среднем на 1,5%), отсутствия риска развития гипогликемии при монотерапии, дополнительных эффектов по снижению сосудистых катастроф и смертности у лиц с СД 2-го типа метформин рекомендован к применению как препарат первой линии во всем мире. Стартовая доза препарата 500–850 мг, прием во время или после еды (лучше в вечернее время) с постепенной титрацией на 500–850 мг еженедельно. Средняя терапевтическая доза может составлять 2000–2500 мг, увеличение дозы более 3000 мг/сут нецелесообразно. Первой «контрольной» точкой эффективности терапии является нормализация гликемии натощак, позволяющая уменьшить подъемы постпрандиальной гликемии. Вместе с тем метформин может оказывать благоприятное действие в течение целых суток, так

как помимо снижения продукции глюкозы печенью в ночное время препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину на протяжении суток.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами, а риск развития лактат-ацидоза составляет менее 1 случая на 100 000 больных.

При неэффективности монотерапии метформин простым и результативным может быть сочетание его с ПСМ, причем появление готовых форм данной комбинации повышает приверженность больных лечению, улучшает компенсацию углеводного обмена, воздействуя на основные звенья патогенеза СД 2-го типа.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Nathan D., Buse J., Davidson M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006;49:1711—21.
- Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis. *Am J Med Sci* 2002;323:3—10.
- Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab* 2003;29(6):71—6.
- Hansson G.K. Inflammation and immune response to atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:150—5.
- Beekhuizen H., van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium. *J Leukoc Biol* 1993;54:363—78.
- Kiesewetter H., Jung F., Gerhards M., Roggenkamp H.G. Rheological effect of metformin on the blood of patients with dietetically controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol* 1987;7:781—91.
- Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab* 2003;29(6):77—87.
- Esposito K., Nappo F., Giugliano F. et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2003;26:1647.
- Valensi P., Behar A., Andre P. et al. The effects of metformin on the capillary permeability to albumin in women patients with cyclic oedema. *Angiology* 1995;46:401—8.
- Jansson P.A., Gudbjörnsdóttir H.S., Andersson O.K., Lönnroth P.N. The effect of metformin on adipose tissue metabolism and peripheral blood flow in subjects with NIDDM. *Diabetes care* 1996;19:160—4.
- Kelly J.J., Pham H., Martin A., Whitworth J.A. Metabolic and haemodynamic effects of short term metformin administration in normotensive men. *Am J Hypertens* 1995;8(4 Pt 2):134.
- Sirtory C.R., Franceschini G., Gianfranceschi G. et al. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidaemic patients with arterial disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:914—23.
- 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;352:854—65.
- Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation Available from: <http://www.idf.org/webdata/img/pdf.gif>
- Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. *Williams textbook of Endocrinology*. 10-th edition. Philadelphia, Saunders press; 2003.
- Raptis S.A., Hatzigelaki E., Dimitriadis G. et al. Comparative effects of glimepiride and glibenclamide on blood glucose, C-peptide and insulin concentration in the fasting and postprandial state in normal mean. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(6):350—55.
- Allavoine TH, Marre M. Efficacy of fixed combination metformine/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50 (Suppl 1):368.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281—303.
- Gregori F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med* 1999;16(12): 1016—24.
- Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16 (4):621—29.
- Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2001; 49(5):735—40.
- Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990;13(6): 696—704.