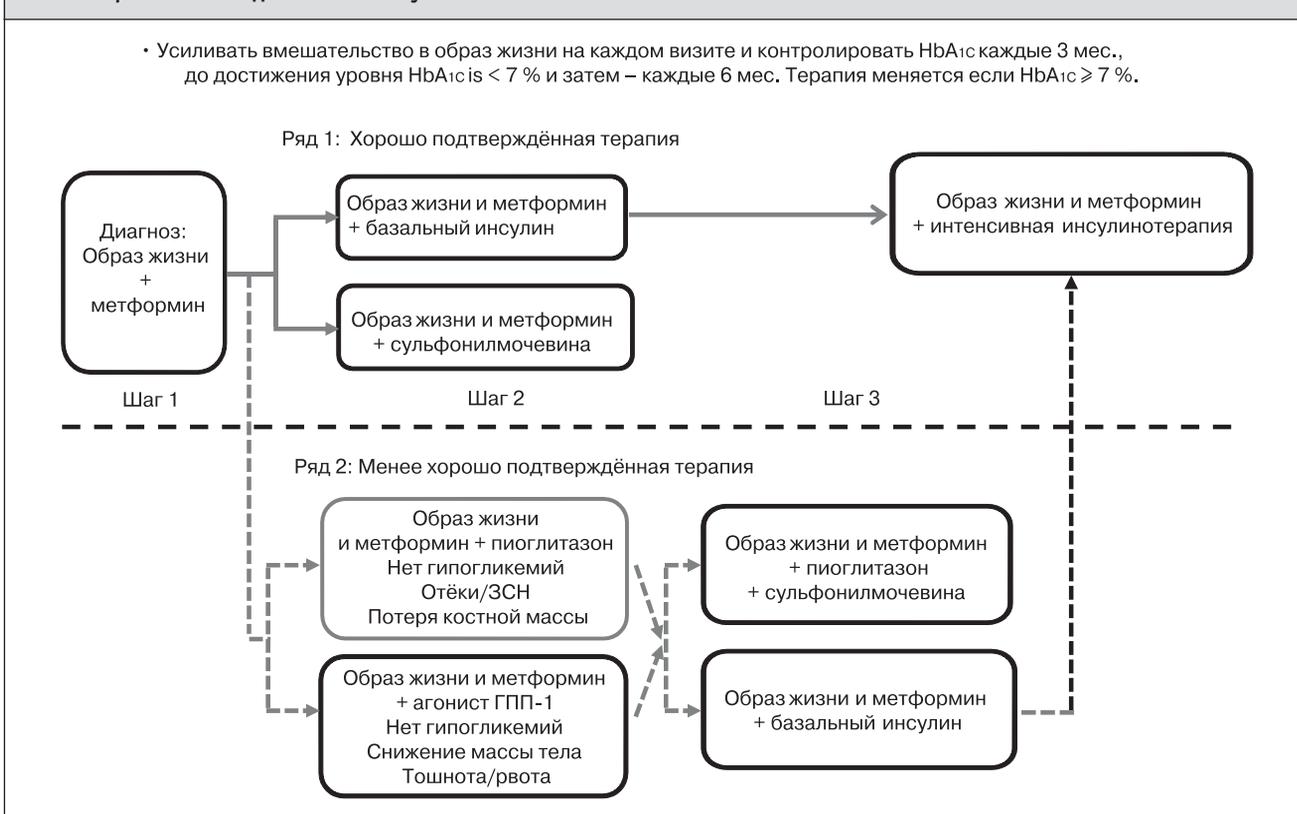


Рис. 3. Алгоритм лечения СД 2 типа. Консенсус ADA-EASD 2008



препаратов базируется как на их сахароснижающей активности, так и потенциальному влиянию на осложнения сахарного диабета. Этот алгоритм предусматривает постепенное усиление фармакотерапии для поддержания удовлетворительных параметров гликемии (HbA_{1c}, 7,0 %).

Первая ступень (инициация терапии) – изменение образа жизни и диеты с нормализацией массы тела. Для эффективного поддержания нормогликемии и с учётом положительного влияния на снижение массы тела метформин является первой линией фармакотерапии СД₂. Достоинством метформина является отсутствие риска гипогликемий и его доступная стоимость.

Вторая ступень (дополнительная терапия) – при неэффективности терапии метформином, к лечению целесообразно добавить «базальный» инсулин (недорог, улучшает параметры липидного спектра, но требует самоконтроля и вызывает ги-

погликемии), ПСМ (дешевы, но способствуют прибавке массы тела и вызывают гипогликемии) или глитазоны (дороги, но нет риска гипогликемий). При недостижении целевых параметров гликемии, целесообразно усиление фармакотерапии (рис. 2) для поддержания нормальных параметров углеводного обмена.

С октября 2008 года консенсус несколько изменён (рис. 3). Данная модификация связана как с вхождением в клиническую практику новых классов препаратов (и-ДПП-IV, аналоги ГПП-1), так и окончанием нескольких крупномасштабных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT и др.), повлиявших на концепцию терапии.

Основной задачей лечения СД₂ является нормализация гликемии до «нормального» или «субнормального» уровня, а также более жёсткий контроль за артериальным давлением, липидами, массой тела, прокоагулологическим статусом, сниже-

Информация о препарате

СИОФОР® (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)
Метформина гидрохлорид
 Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг; таблетки 1000 мг

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 постпрандиальной (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.

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.

ние инсулинорезистентности. Поскольку в отличие от СД 1 типа, где улучшение гликемии приводит к прямому снижению риска развития и прогрессирования всех осложнений диабета, при СД2 нормализация глюкозы уменьшает риск микроангиопатии. Вышеуказанные клинические исследования, направленные на достижение оптимальных значений гликемии при СД2 не показали принципиального влияния на макрососудистые осложнения заболевания, в ряде из них «агрессивная» сахароснижающая терапия даже увеличивала общую смертность. В этой связи, основными рекомендованными препаратами для лечения СД2 являются либо высокоактивные и недорогие вещества (инсулин, ПСМ), либо препараты, позитивно влияющие на массу тела (аналоги ГПП-1), безопасно снижающие инсулинорезистентность (пиоглитазон). И важно отметить, что в независимости от наличия или отсутствия любого другого препарата, на всех этапах лечения СД2 присутствует метформин.

В рекомендациях особенно подчеркнуты следующие особенности препарата:

- хорошее снижение гликемии (-1,5 % HbA1c);
- хорошая переносимость;
- отсутствие гипогликемий при монотерапии;
- несмотря на влияние на всасывание витамина В₁₂, длительная терапия метформином практически не приводит к анемиям;
- нейтральность в отношении прибавки массы тела или «мягкое» её снижение;
- великолепные данные UKPDS в отношении снижения сердечно-сосудистых нарушений при СД2;
- высокую безопасность в риске развития лактатацидоза (менее 1 случая на 100 тыс. пациентов);
- безопасность при начальных нарушениях функции почек (СКФ > 30 мл/мин).

Заключение

Исходя из особенностей фармакодинамики, влияния на снижение гликемии (в среднем на 1,5 % HbA1c), отсутствие риска гипогликемий при монотерапии, дополнительных эффектов по снижению сосудистых катастроф и смертности у лиц с СД2, метформин рекомендован к применению как препарат первой линии во всем мире. Стартовая доза препарата должна начинаться с 500–850 мг 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/сутки нецелесообразно. Первой «контрольной» точкой эффективности терапии является нормализация гликемии натощак, позволяющая уменьшить подтёмы постпрандиальной гликемии. Вместе с тем, метформин может оказать хорошее влияние в течение всех суток, т. к. помимо снижения продукции глюкозы печенью в ночное время, препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину в течение всех суток.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьёзными побочными эффектами, а риск развития лактатацидоза составляет менее 1 случая на 100 тыс. больных.

Литература

1. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
2. 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.
3. Daugherty A. Mouse models of atherosclerosis // *Am J Med Sci*. 2002; 323: 3–10.
4. Mamputu JC, Wiernsperger NF, Reiner G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6S71–6S76.
5. Hansson GK. Inflammation and immune response to atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep*. 1999; 1: 150–5
6. Beekhuizen H., van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium // *J Leukoc Biol*. 1993; 54: 363–78.
7. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6S77–6S87.
8. Esposito K. et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes care*. 2003; 26: 1647–8.
9. Valensi P. et al. The effects of metformin on the capillary permeability to albumin in women patients with cyclic oedema // *Angiology*. 1995; 46: 401–8.
10. Kiesewetter H. et al. Rheological effect of metformin on the blood of patients with dietetically controlled T2 DM // *Clin Hemorheol*. 1987; 7: 781–91.
11. Jansson PAE et al. The effect of metformin on adipose tissue metabolism and peripheral blood flow in subjects with NIDDM // *Diabetes care*. 1996; 19: 160–4.
12. Kelly JJ et al. Metabolic and haemodynamic effects of short term metformin administration in normotensive men // *Ann J Hypertension*. 1995; 8: G15.
13. Sirtory et al. Metformin improves peripheral vascular flow in nonhyperlipidaemic patients with arterial disease // *J Cardiovascular Pharmacol*. 1984; 6: 914–923.
14. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. 2008; 31: 1–11.

Вторичное морбидное ожирение на фоне болезни Иценко–Кушинга

М.Б. Бабарина

Эндокринологический научный центр
Росмедтехнологий, Москва

Ожирение, как симптом, наблюдается у 90 % больных с клиническими признаками гиперкортицизма и является часто одним из первых симптомов этого заболевания. При кушингоидном типе ожирения жир откладывается диспластично: на

животе, груди, шее, лице (лунообразное лицо багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком – «матронизм») на спине («климактерический горбик»). Одновременно имеется атрофия мышц рук – «паучьи пальцы» и ног – «скошенные ягодицы», на тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются. Избирательность отложения жира при гиперкортицизме объясняется различной чувствительностью жировой ткани отдельных частей тела к глюкокортикоидам, но, как правило, ожирение не носит морбидный характер [2].

Развитие гиперкортицизма в большинстве случаев (примерно у 85 % больных) связано с опухолью гипофиза – кортикотропиномой.

Представляем случай вторичного морбидного ожирения на фоне болезни Иценко–Кушинга.

Больная К., 50 лет, поступила с жалобами на слабость, периодическое сердцебиение, прибавку массы тела на 30 кг за 4 месяца, повышенную потливость, головокружение при переходе в вертикальное положение, боли в правом тазобедренном суставе.

Анамнез: Считает себя больной с 25 лет, когда установлен диагноз «Диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия 3 стадии», получала медикаментозное лечение мерказолилом в течение 5 лет с последующей самостоятельной отменой [4]. В дальнейшем в течение 20 лет не обследовалась.

Последнее ухудшение здоровья в сентябре 2005 г., когда больная отметила появление жалоб на жажду, увеличение массы тела на 30 кг (за 3–4 месяца), двоение в глазах. При обследовании в июле 2006 г. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского выявлено повышение уровня кортизола в крови до 876 нмоль/л (норма 190–650), АКТГ в крови до 13,8 пмоль/л (норма 2,2–13,4); повышение уровня свободного кортизола мочи до 1325 нмоль/л/сут (норма 80–250); гликированный гемоглобин – 7,8 %, гликемия – 11,0 ммоль/л, ТТГ – 4,3 мЕд/л (до 3,6), св. Т4 – 7,7 (8,7–11,1) нмоль/л. По данным МРТ головного мозга, данных за микроаденому гипофиза не получено, по данным КТ надпочечников – диффузная гиперплазия левого надпочечника.

В июле 2006 г. установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа», назначено: Сиофор – 850 мг 3 раза/день, диетотерапия. На фоне лечения похудела на 30 кг (за 4 месяца). Регулярно проводила самоконтроль гликемии: 6–7 ммоль/л.

Повышение АД более 20 лет – максимально до 200/110 мм рт. ст. С июля 2006 г. постоянно получает гипотензивную терапию: Эналаприл, Эгилок, Верошпирон. На фоне терапии АД контролируется в пределах 150–160/90–110 мм рт. ст.

При повторном обследовании осенью 2006 г. в МОНИКИ выявлено: кортизол в 8.00 – 864 нмоль/л (норма 190–650), АКТГ – 53,4 пг/мл (норма 5–46). На основании вышеуказанных гормональных анализов заподозрен диагноз болезни Иценко–Кушинга. Направлена на консультацию в ГУ ЭНЦ РАМН.

При амбулаторном обследовании в условиях ЭНЦ РАМН в декабре 2006 г.: свободный кортизол мочи – 2862 нмоль/сут (норма 60–413); в крови кортизол исходно 1040 нмоль/л (норма 123–626), на фоне малой дексаметазоновой пробы (МДП) – 773 нмоль/л (МДП отрицательная). Для дальнейшего обследования больная поступила в ОСЗТ ГУ ЭНЦ РАМН.

При поступлении: состояние средней тяжести. Телосложение гиперстеническое. Рост 156,7 см, вес 130 кг. ИМТ – 54 кг/м². Экзофтальм. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, сухие, отмечается мраморность кожных покровов. Кожа истончена, со сниженным тургором. На передних и боковых поверхностях живота стрии багрово-синюшного цвета. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Определяется выраженное абдоминальное ожирение в виде «фартука», «климактерический» горбик, надключичные подушки. Оволосение по женскому типу. Местно: на тыльной поверхности стоп и передней поверхности левой голени участки гиперемии, прохладные на ощупь. Гиперкератоз подошв. Онихомикоз стоп. Отеки нижних конечностей до средней трети голени. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Границы лёгких в пределах нормы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, аритмичные (желудочковая экстрасистолия), акцент II тона над аортой. ЧСС – 104 уд. в мин., АД лежа – 170/100 мм рт. ст., АД сидя – 160/90 мм рт. ст. Пульсация на aa. dorsalis pedis и aa. tibialis posterior удовлетворительная с обеих сторон.

Язык – влажный, чистый. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпируется пупочная грыжа, самопроизвольно вправимая. Печень по краю реберной дуги. При пальпации печень безболезненная. Стул регулярный, оформленный.

Область почек не изменена. Симптом «покалывания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, узловых образований не определяются. Глазные симптомы отрицательные.

По данным лабораторных методов: общий анализ крови: эритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, тромбоцитоз. Биохимический анализ крови: повышение ЛДГ до 586 Ед/л, гиперхолестеринемия – 6,8 ммоль/л, повышение уровня глюкозы до 7,8 ммоль/л, небольшое повышение уровня мочевины до 10,0 ммоль/л. HbA1c – 6,3 % (норма до 6,4%). Гормональный анализ крови: ТТГ – 4,3 мЕд/л (норма 0,25–3,5), Т4 своб. – 7,7 (норма 8,5–20), ФСГ – 2,4 Ед/л (норма 2–11,6), ЛГ – 0,02 Ед/л (норма 2,6–12,1), ДГА-сульфат крови – 7444 (норма 2100–10100), пролактин – 407,2 мЕд/л (норма 90–540), АКТГ в 8.00 – 79,3 нг/мл (норма 10–60), кортизол в 8.00 – 755 нмоль/л (норма 123–626), АКТГ в 23.00 – 55,2 нг/мл, кортизол в 23.00 – 1090 нмоль/л (норма 64–327). Малая дексаметазоновая проба: кортизол – 773 нмоль/л (норма 123–626 нмоль/л) – проба отрицательная. Большая дексаметазоновая проба: кортизол – 173 нмоль/л (норма 171–536) – проба положительная. Свободный кортизол мочи: 5299/сут (норма 60–413).

По данным инструментальных методов: ЭКГ: PR – 0,15, QRS – 0,09, QT – 0,39. Синусовый ритм с ЧСС – 71–61 в мин. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии. Отклонение электрической оси сердца влево с ротацией сердца правым желудочком вперед и его перегрузкой? Гипертрофия левого желудочка, возможно его перегрузка. Изменение предсердного компонента (перегрузка предсердий?). ЭхоКГ: Дилатация обоих предсердий. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Зон асинергии миокарда не выявлено. Признаки лёгочной гипертензии. Утолщены, утолщены листки перикарда. Следы выпота с наложениями нитей фибрина на стенках сердца. УЗИ органов брюшной полости и почек: эхографические признаки гепатомегалии, жирового гепатоза, липоматоза поджелудочной железы, калькулезного холецистита, хронического пиелонефрита. Ультразвуковое исследование надпочечников: правый надпочечник в размерах не увеличен. Слева – толщина ножек до 0,8 см. В их проекции патологических объёмных образований не определяется. Эхографические признаки гиперплазии левого надпочечника. Мультиспиральная КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: двусторонняя диффузная гиперплазия надпочечников. МРТ головного мозга: при контрастном усилении в центрально-заднем отделе аденогипофиза определяется зона сниженного накопления контрастного вещества (по сравнению с тканью аденогипофиза) размерами 4 × 8 мм. МР-картина эндоселлярной микроаденомы гипофиза. МР-признаки энцефалопатии смешанного генеза. Рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника: Умеренная остеопения поясничного отдела позвоночника. Снижение минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости в целом не выявлено.

Консультация окулиста: Офтальмопатия III ст. Консультация кардиолога: ИБС: Стенокар-