

35. Ziegler D. Glycemic control. In «Textbook of diabetic neuropathy» / Ed. Gries F.A. et al. – Thieme. 2003; 91–96.
 36. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat Endocrinol. 2004; 3: 1–17.
 37. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care. 2008; 31: 255–261.
 38. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006; 29: 2365–2370.

39. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004; 21: 114–121.
 40. Ziegler D., Reljanovic M., Mehner H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp.Clin. Endocrinol Diabetes. 1999; 107: 421–430.
 41. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnu K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995; 38: 1425–1433.

Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении СД 2 типа

А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии, СД2 занимает ведущие позиции, заболеваемость именно СД2 катастрофически растёт во всех без исключения странах мира, каждые 15–20 лет удваивает общее число больных диабетом. Следует отметить, что СД2 (прежде всего инсулинорезистентность) является составной частью так называемого метаболического синдрома, представляющего собой висцеральное ожирение, дислипидемию (повышение ТГ, хс-ЛПНП, снижение хс-ЛПВП), артериальную гипертензию. Метаболический синдром и СД2, как одно из его проявлений, являются ведущими причинами смертности в развитых странах Европы и Северной Америки. Одной из особенностей СД2 является длительное малосимптомное течение. На ранних стадиях заболевания, хроническое повышение уровня глюкозы способствует постепенному развитию нарушений секреции инсулина, а в дальнейшем приводит к истощению и уменьшению массы β -клеток поджелудочной железы. Гипергликемия также является мощным фактором прогрессирования атеросклероза и поражения нервной системы. Отсутствие клинических симптомов умеренного (до 7–10 ммоль/л и выше) повышения гликемии приводит к низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения, создает иллюзию благополучия. Всё это приводит к тому, что на момент выявления СД2 (обычно случайному) у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), почек (микро-макропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга является ведущей причиной смерти и высокой инвалидизации больных с СД2.

Сегодня лечение СД2 состоит из ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения

угрозы развития как гиперосмолярного синдрома, так направлены и на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т. п. Завершившиеся к сегодняшнему дню эпидемиологические и интервенционные мероприятия по развитию осложнений СД, выявили пути профилактики/снижения развития осложнений СД (табл. 1). На настоящее время проведено несколько клинических исследований, доказавших значимость нормализации гликемии в отношении прогноза нарушений микроциркуляции при СД2. Несколько иначе дело обстоит в отношении поражения сосудов мышечно-эластического типа. Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидные нарушения, АГ) также являются мощными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии. В ставшем классическим исследовании по лечению СД2 – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) незначительно влияло на снижение общей смертности или смертности от СД (7 и 20 % соответственно), частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) (21 %). Значительно более выраженным положительным прогностическим эффектом обладал метформин, снижая общую смертность, смертность от СД или ИМ на 36, 42 и 39 % соответственно [1, 2]. Интересным представляется тот факт, что показатели гликемии на приеме метформина, ПСМ и инсулине были сходные.

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

Такое влияние метформина на развитие осложнений СД и смертности можно объяснить его патогенетическим действием и, прежде всего, снижением лежащей в основе развития СД инсулинорезистентности, причины нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ и сосудистых осложнений заболевания. В отношении данного препарата имеются неоспоримые лабораторные и клинические результаты по доказанному кардиопротективному и васкулопротективному действию. Так, проводимые ещё с 60 гг. XX века работы, направленные на изучение эффектов метформина в отношении экспериментального атеросклероза, выявили, что введение метформина лабораторным животным предотвращало поражение сосудов, типичное для развивающегося СД.

Таблица 1. Влияние на факторы риска сосудистых заболеваний при СД 2 типа

Фактор	Снижение относительного риска, %	Частота проявлений через 2 года, %
Нет влияния	Нет эффекта	11,0
Холестерин (снижение на 0,6 моль/л)	25	8,3
АД (снижение на 5/2 мм рт. ст.)	27	6,0
HbA1c (снижение на 0,9 %)	13	5,2
Аспирин	9	4,7

Также, отмечено снижение риска развития и прогрессирования микроангиопатий при добавлении препарата мышам с инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к углеводам. Исследования по модулированию острой ишемии у животных без и с нарушениями углеводного обмена также выявили антиишемические эффекты метформина [3, 4]. В дополнение к вышеуказанным эффектам показано, что метформин у лабораторных животных усиливает расслабление сосудов, потенцируя эффекты веществ действующих через NO. Влияя на инсулинорезистентность и снижая уровни атерогенных липидов, выявлено, что метформин ослабляет включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток. Назначение метформина улучшает фибринолизис за счёт уменьшения объёма висцерального жира и инсулинорезистентности, снижая активность и выработку ИАП-1. Выявлено также, что метформин тормозит активность фактора свёртывания XIII, ослабляя формирование тромбов [6, 9]. В исследованиях N. Wiernsperger [7] выявлена способность метформина улучшать состояние микроциркуляторного русла, нормализовывать адгезивные процессы, проницаемость сосудистой стенки [10–13] (рис. 1).

Клиническая значимость использования метформина

Как отмечалось выше, гипергликемия и лежащая в основе развития СД2 инсулинорезистентность являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции. Всё это приводит к снижению продолжительности жизни и периода трудоспособности у лиц с сахарным диабетом. Большинство больных с СД2 погибают от сердечно-сосудистой патологии. На протяжении многих десятилетий лечение СД фокусировалось на нормализации гликемии. Достижение эффективного гликемического контроля – снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), показателей гликемии натощак или после еды безусловно является важным в профилактике или развитии осложнений СД. Вместе с тем, накоплено достаточно данных, показывающих необходимость агрессивного влияния на артериальную гипертензию, липиды крови при СД или начальных нарушениях углеводного обмена. Это связано с тем, что СД2, являясь компонентом метаболического синдрома, требует не только нормализации гликемии, но и устранения факторов, влияющих на формирование или прогресс атеросклероза. В исследовании UKPDS метформин существенно лучше влиял на снижение смертности или частоту сосудистых осложнений в сравнении с инсулином или производными сульфонилмочевины (ПСМ) при сходных значениях HbA1c. Кардиопротективное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока и т. п. (рис. 1). Эффективность метформина в снижении смертности, частоты сосудистых катастроф, реваскуляризионных мероприятий сходна или превосходит эффективность классов препаратов, применяемых в лечении АГ, ИБС, МС и СД в различных сочетаниях (табл. 2). Все эти данные позволили рекомендовать метформин в качестве первой линии как в лечении гипергликемии, так и улучшении прогноза у больных СД в отношении сосудистых осложнений.

В настоящее время в основных клинических рекомендациях (IDF 2005 года, рекомендациях Национального Института Здоровья Великобрита-

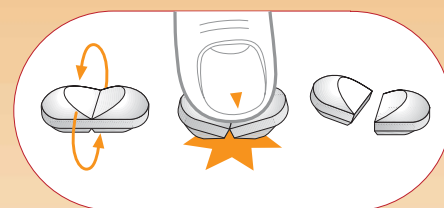
метформин Сиофор®



ключ к решению проблемы инсулинорезистентности

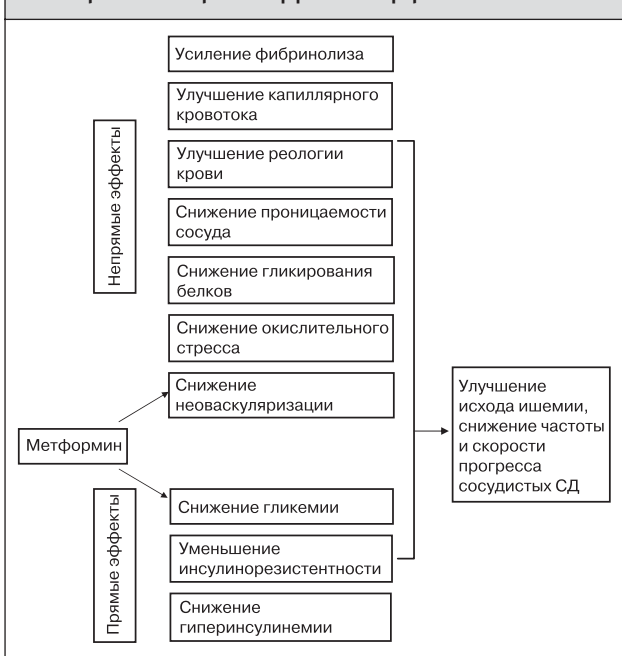
- **повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Рис. 1. Прямые и косвенные эффекты метформина



нии (NICE), консенсус лечения СД2 ADA/EASD, 2006 и 2008 гг. и т. п.) метформин является первой

ступенью в фармакотерапии СД2 у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Так, в дополненных и переработанных клинических рекомендациях IDF 2005 года во всех без исключения разделах (высокопрофессиональная, стандартная и минимальная медицинская помощь при СД2), в частности в Рекомендациях 2, 3, 4 раздела таблетированные препараты указывается, что «фармакотерапия СД2 должна начинаться с метформина, титрование дозы (обычно увеличение на 500–850 мг) для уменьшения желудочно-кишечных расстройств проводится еженедельно, основным параметром контроля безопасности является СКФ (с осторожностью при КК < 60 мл/мин/1,72 м²)». При неэффективности монотерапии метформином, наиболее приемлемыми комбинациями считаются «метформин с ПСМ или метформин с глитазонами». Сходные рекомендации по целесообразности использования метформина даются и в разделах по инсулинотерапии, вне зависимости от видов назначаемых препаратов инсулина.

В июле 2006 года экспертами Американской Диабетической Ассоциации (АДА) и Европейской Ассоциации Изучения Диабета (EASD) принят консенсус по фармакотерапии СД2 (рис. 2). Данные рекомендации базируются на результатах многочисленных клинических исследований при СД2 и ставят задачу по достижению и поддержанию гликемии, близкой к физиологическим значениям. Выбор каждого класса лекарственных

Таблица 2. Снижение сосудистой патологии основными лекарственными препаратами

Снижение риска, %									
Препараты, влияющие на липиды				Гипотензивные препараты				Сахароснижающие препараты	
Симвастатин (4S)	Правастатин (CARE)	Гемфиброзил (VA-HIT)	Фенофибрат (Diabetes atherosclerosis intervention study)	Фелодипин (HOT)	Эналаприл (Heart outcome prevention study)	Лозартан (LIFE)	β-блокаторы (BIP)	Метформин (UKPDS)	ПСМ/инсулин (UKPDS)
42	27	24	23	51	25	24	42	39	16

Рис. 2. Алгоритм ведения СД 2 типа (консенсус АДА/EASD 2006 г.)

