

Современные аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа

По итогам научного симпозиума, 49-й конгресс EASD, г. Вена (Австрия)

Для мировой диабетологии 2009 г. оказался достаточно насыщенным как событиями, так и новой информацией. Продолжалось активное обсуждение масштабных исследований, результаты которых были представлены в прошлом году (ACCORD, ADVANCE, VADT и др.), было опубликовано несколько важных метаанализов, велась активная дискуссия о безопасности аналогов инсулина. Осенью текущего года состоялись два крупнейших международных форума в области диабетологии – 49-й конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и 20-й конгресс Международной диабетической федерации (IDF). В данной публикации мы представляем обзор докладов, прозвучавших в рамках одного из симпозиумов на 49-м конгрессе EASD в г. Вене (Австрия).

Вступительный доклад профессора Алексея Зилова (Россия) назывался «Метаболический синдром и диабет – надвигающаяся проблема для стран Восточной Европы».

– В 2007 г. распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа среди взрослого населения Европы составляла 6,6%. Еще у 9,1% имело место нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). По прогнозам экспертов, к 2025 г. распространенность СД 2 типа в странах Европы достигнет 7,8% (рост на 20,6%), а НТГ – 9,6% (рост на 9%). В Российской Федерации, Украине, Молдове, Румынии, Венгрии, Чехии, Словакии, Словении и других странах Восточной Европы в 2007 г. распространенность СД 2 типа составляла 7,6%. Это несколько выше средневропейского показателя, но сопоставимо с показателями в Германии и Австрии. В то же время распространенность НТГ значительно выше в этих странах Восточной Европы по сравнению со средним показателем в Европе и составляет 15,2% взрослого населения (сопоставимо с показателем в Германии). К 2025 г. ожидается рост распространенности НТГ еще как минимум на 1%.

Следует отметить, что в странах постсоветского пространства официальная статистика значительно отличается от реальной картины. Так, во многих регионах РФ распространенность СД 2 типа, по официальным данным, составляет немногим более 1%. В то же время по результатам эпидемиологического исследования, включившего 6,7 млн россиян в возрасте 35–55 лет, это заболевание было выявлено у 470 тыс. человек (7,1%). На примере российского г. Красноярска можно увидеть, насколько стремительно увеличивается заболеваемость СД 2 типа в России. В 1959 г. было зарегистрировано всего 247 случаев этой патологии, а в 2008 г. – 45 362.

Ведущей причиной смерти больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения. Что касается стран Восточной Европы, обращает на себя внимание более низкая частота поражений органов-мишеней, связанных с СД. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 типа в среднем по Европе составляет 9,5%, в Словакии – 2,8% (по данным Slovakian Diabetes Society), Сербии и Черногории – 3,3% (по данным D. Miljus), Эстонии – 2,8% (H. Vides et al., 2001). Скорее всего, такое расхождение можно объяснить недостатком достоверной информации в странах Восточной Европы.

Показатель смертности, связанной с СД, чрезвычайно высок как в странах Западной, так и Восточной Европы, особенно среди женщин. Нельзя забывать и о том, что СД 2 типа – очень дорогостоящее заболевание. В разных странах на лечение и реабилитацию больных СД выделяется различное количество средств, однако в каждой из них расходы на диабет ежегодно только возрастают. Неудивительно, что в развитых странах Европы на борьбу с диабетом выделяются значительно большие суммы. Так, в Германии, где 10 млн человек страдает СД 2 типа, в 2007 г. на лечение и реабилитацию таких больных было потрачено 25 млрд долларов США, в РФ – 8 млрд на 15 млн больных, в Польше – 2 млрд на 2,5 млн больных, в Украине – 1 млрд на 3 млн больных.

Одной из основных причин увеличения заболеваемости СД 2 типа является драматический рост распространенности избыточной массы тела и ожирения. И скорее всего, остановить пандемию ожирения в ближайшем будущем не удастся. В то же время хорошо известно, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно выше риск развития ИБС, СД 2 типа и смерти.

Как показало эпидемиологическое исследование, проведенное в Польше (L. Panusiuk et al., 2008), более 60% сельского населения этой страны имеют избыточную массу тела и ожирение (I степени – 19,4%, II – 5,2%, III – 1,3%). В РФ более 50% населения имеет индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м². Исследование ROMES, в котором изучалась распространенность метаболического синдрома (МС) у лиц с кардиоваскулярными заболеваниями (1176 пациентов из 15 кардиологических отделений Румынии), было показано, что избыточная масса тела и ожирение наблюдаются более чем у 70% пациентов этой категории – как среди мужчин, так и среди женщин (C. Matei et al., 2008).

Особое беспокойство вызывает повышение распространенности избыточной массы тела у детей в индустриально развитых странах. Так, рост этого показателя с 1985–1995 по 1995–2004 год составил: в Австралии – 12,5% (среди взрослых 2,7%), Китае – 10,4% (8,6%), Бразилии – 8,5% (1,9%), США – 2,9% (1,9%), Великобритании – 2,4% (1,6%) (B.M. Popkin et al., 2006).

Z. Meszaros и соавт. (2008) приводят результаты обследования двух когорт венгерских школьников из 90 населенных пунктов (в 1980 г. – 13 061 человек и в 2005 г. – 1360 человек). Во всех возрастных подгруппах средний ИМТ был достоверно выше в 2005 г. по сравнению с 1980 г., как и процентное содержание жира в организме. В 2005 г. около 6% детей в возрасте 7–8 лет страдали ожирением, в то время как в 1980 г. – менее 2%. В 2005 г. избыточная масса тела отмечалась приблизительно у 18% молодых людей в возрасте 16–18 лет, в то время как в 1980 г. – в среднем у 9%. По данным Melnichenko и соавт. (2006), избыточная масса тела встречается у 5–12% российских подростков (12–17 лет) в разных регионах страны, ожирение – у 1,2–4,8%.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать следующие выводы:

- наблюдается высокая корреляция между МС и СД 2 типа в странах Восточной Европы;
- ожирение является наиболее важным предиктором развития МС и СД 2 типа;
- распространенность НТГ и СД 2 типа несколько выше в США и некоторых странах Западной Европы (Австрии, Германии), чем в Восточной Европе, однако в ближайшем будущем эти различия исчезнут.

Современные аспекты патофизиологии НТГ и СД 2 типа представил профессор Martin Fuchtenbusch (Германия).

– Имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать СД 2 типа генетически детерминированным заболеванием. Так, риск развития СД 2 типа у ребенка, родители которого не страдают этим заболеванием, составляет 6%; при наличии СД 2 типа у одного из родителей – 38%; у двух родителей – 60%. Конкордантность гетерозиготных близнецов по СД 2 типа составляет 17–20%, монозиготных – 35–38%.

Установлено, что роль генетических факторов более значима при ранней манифестации заболевания. У 67% пациентов с дебютом СД 2 типа в возрасте до 40 лет один или двое родителей болели диабетом. При манифестации в возрасте от 55 и до 60 лет доля пациентов с отягощенным семейным анамнезом по СД была существенно ниже (40 и 24% соответственно).

В настоящее время установлено 18 генов, связанных с развитием СД 2 типа. Большая часть из них отвечает за нарушение секреции инсулина, в том числе гены, контролирующие клеточный цикл (CDKN2A/2B, CDKAL1), факторы транскрипции (TCF7L2, HHEX) и функционирование ионных каналов (SLC30A8). Два гена (FTO и MC4R) влияют на риск диабета посредством развития ожирения.

Однако нельзя недооценивать влияние факторов окружающей среды на риск развития СД 2 типа.

В работе Р.Н. Bennett и соавт. (2006) описан так называемый парадокс индейцев пима. Представители этой народности, живущие в штате Аризона (США), имеют самую высокую распространенность СД 2 типа в мире – около 40% среди лиц старше 20 лет. В то же время среди мексиканских индейцев пима распространенность СД 2 типа едва достигает 5%. Так как их генофонд практически не отличается, высокую распространенность ожирения и СД 2 типа у аризонских индейцев пима можно объяснить влиянием социально-экономических факторов. Раньше индейцы пима возделывали землю в долинах пересыхающих рек и ручьев, где ежегодно выпадает менее 175 мм атмосферных осадков. Американское правительство переселило их и стало снабжать из федеральных ресурсов дешевыми продуктами, содержащими избыточное количество животного жира и муки. Через несколько поколений ожирение приобрело характер эпидемии.

В настоящее время известно, что ключевую роль в развитии СД 2 типа играют два патогенетических механизма – инсулинорезистентность (ИР) и нарушение секреции инсулина. Наблюдение за участниками исследования UKPDS позволило установить, что уже к моменту манифестации СД 2 типа функция β -клеток была снижена на 50%. Через 6 лет с момента установления диагноза у лиц из группы диетотерапии (n=376) отмечено дальнейшее существенное снижение функции β -клеток (R.R. Holman, 1998). Имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о том, что снижение массы функционирующих β -клеток начинается за 6–8 лет до клинической манифестации диабета.

Таким образом, СД 2 типа развивается в результате прогрессирующего снижения секреции инсулина, а также прогрессирующей ИР, обусловленных как генетическими факторами, так и влиянием факторов окружающей среды. Эти процессы, предшествующие клинической манифестации диабета, являются причиной и самого заболевания, и постепенного ухудшения его течения в дальнейшем.

Взаимосвязь между основными звеньями патогенеза СД 2 типа (снижение функции β -клеток, нарушение секреции инсулина, рост ИР, гипергликемия, развитие макро- и микрососудистых осложнений) представлена на рис. 1.

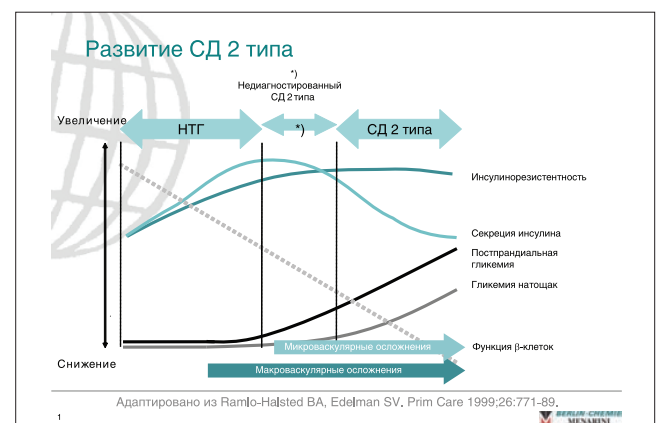


Рис. 1

Прогрессирование нарушений углеводного обмена от нормальной толерантности к глюкозе до СД 2 типа длится годами и, естественно, включает промежуточную стадию – НТГ и/или нарушение гликемии натощак.

В работе E. Ferrannini и соавт. (2005) было отмечено, что снижение чувствительности β -клеток к глюкозе (то есть их дисфункция с уменьшением секреции инсулина) оказывает более значительное негативное влияние на толерантность к глюкозе, чем ИР.

Установлено, что уровень секреции инсулина тесно связан с чувствительностью к нему периферических тканей. Эта связь у людей с нормальной толерантностью к глюкозе выражается в форме гиперболы. Природой данной связи является то, что снижение чувствительности к инсулину отражается в реципрокном увеличении инсулинового ответа. В работе К.М. Utzschneider и соавт. (2006) было показано, что обратная зависимость между индексом чувствительности к инсулину и инсулиновым ответом имеет форму гиперболы не только у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, но и у лиц с нарушенной гликемией натощак (то есть с ИР). С учетом этой гиперболической связи снижение функции β -клеток может быть определено при увеличении уровня гликемии натощак как у лиц с нормальной, так и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Целью исследования A. Festa и соавт. (2006) была оценка изменения функции β -клеток в отдаленной перспективе у лиц с нормальной (n=665) и нарушенной (n=317) толерантностью к глюкозе и больных СД 2 типа (n=271). Для этого определяли показатели инсулинового ответа и индекса чувствительности к инсулину (S_i). Период наблюдения составил 5,2 года. Результаты исследования показали, что снижение чувствительности к инсулину за этот период времени происходило у всех участников исследования независимо от уровня толерантности к глюкозе. Однако у части из них развивался СД 2 типа, а у других нет. От чего это зависело? Авторы отметили, что изменение инсулинового ответа с течением времени определяет статус толерантности к глюкозе. Так, у лиц, у которых и в начале, и в конце исследования отмечалась нормальная толерантность к глюкозе, снижение S_i в среднем на 35% сопровождалось повышением инсулинового ответа на 34%. Неспособность β -клеток в ответ на снижение S_i повысить секрецию инсулина приводило к появлению НТГ, а снижение секреции инсулина с течением времени с одновременным снижением S_i становилось причиной развития СД 2 типа. Неспособность

Продолжение на стр. 10.

Современные аспекты ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа

По итогам научного симпозиума, 49-й конгресс EASD, г. Вена (Австрия)

Продолжение. Начало на стр. 9.

β-клеток повышать секрецию инсулина в ответ на снижение чувствительности к нему, а также в дальнейшем снижение секреции этого гормона обусловлены прогрессирующим уменьшением чувствительности β-клеток к глюкозе.

В основе такого предиабетического состояния, как нарушенная гликемия натощак, а также гипергликемии натощак при СД 2 типа лежит повышение глюконеогенеза в печени. Продукция глюкозы печенью регулируется такими факторами, как базальный уровень инсулина сыворотки крови, чувствительность гепатоцитов к инсулину и доступность субстрата глюконеогенеза натощак. При СД 2 типа базальная секреция инсулина нарушена, а чувствительность гепатоцитов к этому гормону снижена.

Хотя относительное снижение секреции инсулина (когда его количества недостаточно для преодоления ИР) является обязательным условием развития СД 2 типа, роль второго патогенетического механизма — ИР — сложно переоценить. Это сложный феномен, развитие и прогрессирование которого связаны с многочисленными факторами, в том числе генетическими, ожирением, гипергликемическим аллостазом, глюкозо- и липотоксичностью. Определенную роль играют также факторы врожденного иммунитета, возраст, переживание, психологический стресс, депрессия, нарушения поведения, фетальное/перинатальное программирование (влияние внутриутробного питания на риск развития метаболического синдрома и ожирения) и др.

Что касается ожирения, то связь с ИР установлена для абдоминального (висцерального) ожирения. В исследовании W.T. Cefalu и соавт. (1995) была показана четкая обратная корреляция между объемом интраабдоминального жира и чувствительностью к инсулину как у мужчин, так и у женщин. В исследовании J.P. Despres (1991) трем группам женщин без СД в пременопаузе (нормальная масса тела, ожирение с низким объемом висцерального жира, абдоминальное ожирение) проводили тест на толерантность к глюкозе. Различия в уровнях гликемии и инсулинемии у женщин первой и второй группы были незначительными, в то время как в группе абдоминального ожирения отмечено существенное повышение гликемии и инсулинемии через 1 ч после перорального приема 75 г глюкозы. Полученные данные позволили сделать вывод о наличии высокого уровня ИР, а следовательно, и повышенного риска развития СД 2 типа у женщин с абдоминальным ожирением.

В целом ряде исследований было показано, что при одинаковой степени ожирения лица с более высоким содержанием висцерального жира имеют худший профиль метаболического риска. У этих лиц развивается ИР и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия. У лиц с генетической предрасположенностью ИР приводит к развитию НТГ, а позже и к СД 2 типа (когда ИР сопровождается относительным дефицитом секреции инсулина). Но даже в том случае, если нет НТГ и гипергликемии, наличие абдоминального ожирения и ИР ассоциируется с нарушениями липидного профиля сыворотки крови (гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня аполипопротеина В (маркер повышения концентрации атерогенных липопротеидов) и уровня маленьких плотных частиц липопротеидов низкой плотности — ЛПНП). Также при висцеральном ожирении отмечаются нарушения фибринолиза, повышение риска тромбоза, эндотелиальная дисфункция (как ранний признак поражения эндотелия), повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров системного воспаления (фактора некроза опухоли α, интерлейкина-1, 6, С-реактивного белка и др.). Таким образом, ИР является важным фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии даже без наличия гипергликемии.

Важным аспектом ведения пациентов с СД 2 типа является предупреждение развития гипогликемических состояний. Известно, что ночные гипогликемии могут приводить к развитию сердечных аритмий и даже к летальному исходу. В исследовании G.V. Gill и соавт. (2009), в котором 25 пациентам проводили 24-часовой мониторинг ЭКГ и непрерывный мониторинг гликемии, было показано, что 8 из 13 эпизодов ночной гипогликемии ассоциировались с нарушениями на ЭКГ (преимущественно предсердными и желудочковыми экстрасистолами). У одного пациента была отмечена выраженная брадикардия во время эпизода гипогликемии.

Исследование R.A. Whitmer и соавт. (2009) с участием 16 667 пациентов с СД 2 типа (средний возраст 65 лет) и продолжительностью 27 лет (1980-2007 гг.) продемонстрировало, что развитие тяжелых гипогликемических состояний приводит к повышению риска когнитивных нарушений и деменции. Чем больше было эпизодов тяжелых гипогликемий в анамнезе, тем выше был относительный риск развития деменции.

Важным моментом, на который должны обращать внимание врачи, является взаимосвязь между СД 2 типа и сердечно-сосудистым риском. В исследовании T.K. Schramm и соавт.

(2008) было показано, что риск развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД 2 типа без ИМ в анамнезе сопоставим с таковым у лиц без диабета, перенесших ИМ.

Необходимо помнить о том, что не только гипергликемия, но и гипогликемия натощак (<4,4-5,1 ммоль/л) является предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и общей смертности (M. Wei et al., 2000; E.L. Barr et al., 2009). Если зависимость показателя общей кардиоваскулярной смертности от уровней постпрандиальной гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) носят линейный характер (чем выше показатели гликемии, тем выше риск смерти), то связь между уровнем гликемии натощак и показателем смертности описывается J-образной кривой.

Профессор Jozef Drzewoski (Польша) осветил клинико-фармакологические аспекты сахароснижающей терапии.

— Как уже отмечалось, СД 2 типа является хроническим постоянно прогрессирующим заболеванием, в основе которого лежит ИР периферических тканей и нарушение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. В исследовании ADOPT было показано непрерывное снижение функции β-клеток, что отражалось в постепенном повышении уровня гликемии натощак и HbA1c, несмотря на адекватную сахароснижающую терапию. Снижение функции β-клеток наблюдалось на фоне лечения розиглитазоном (тиазолидинион), метформином* (бигуанид), глибенкламидом** (производное сульфонилмочевины — ПСМ), хотя его скорость в этих группах была различной. Прогрессирующий характер СД 2 типа требует постоянного мониторинга показателей гликемии и коррекции схемы лечения при их повышении.

При выборе сахароснижающего препарата следует учитывать следующие критерии:

- сахароснижающую активность;
- экстрагликемические эффекты, которые могут снизить риск развития отдаленных осложнений;
- профиль безопасности;
- переносимость;
- удобство применения;
- стоимость.

В лечении больных СД 2 типа необходимо стремиться к достижению целевых уровней гликемии:

- HbA1c <7% по рекомендациям ADA/EASD (≤6,5% по рекомендациям IDF);
- гликемия натощак 3,9-7,2 ммоль/л (<6 ммоль/л);
- постпрандиальная гликемия (через 1-2 ч после приема пищи) <10 ммоль/л (<8 ммоль/л).

У отдельных категорий пациентов (небольшой стаж диабета, большая ожидаемая продолжительность жизни, отсутствие кардиоваскулярной патологии) может быть установлен еще более низкий целевой уровень HbA1c, если он может быть достигнут без повышения риска гипогликемии и других побочных эффектов терапии. Менее жесткий целевой уровень HbA1c рекомендован для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, выраженными макро- и микроваскулярными осложнениями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, длительным стажем диабета.

Сегодня применяют две основные стратегии сахароснижающей терапии при СД 2 типа:

- традиционная терапия, нацеленная на достижение HbA1c 7-8% (незначительные преимущества в отношении снижения кардиоваскулярного риска);
 - интенсивная сахароснижающая терапия, цель которой — достижение уровня HbA1c ≤7% (достоверные преимущества в отношении снижения кардиоваскулярного риска).
- Мишенью действия пероральных сахароснижающих препаратов являются:
- печень — уменьшение продукции глюкозы (метформин, глитазоны);
 - β-клетки поджелудочной железы — повышение секреции инсулина (ПСМ, глиниды);
 - скелетные мышцы и жировая ткань — повышение утилизации глюкозы (метформин, глитазоны);
 - кишечник — замедление всасывания углеводов (ингибиторы α-глюкозидазы).

Метформин является препаратом первого выбора для проведения пероральной сахароснижающей терапии у большинства пациентов с СД 2 типа. Сахароснижающий эффект метформина основан на следующих механизмах действия: подавлении продукции глюкозы печенью, повышении инсулинопосредованного захвата глюкозы и ее утилизации, снижении всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин обладает целым рядом негликемических эффектов, опосредованных уменьшением ИР и способствующих снижению кардиоваскулярного риска: это повышение

уровня холестерина ЛПВП; снижение уровня холестерина ЛПНП, свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена I типа и маркеров воспаления, артериального давления, ИМТ; улучшение функции эндотелия, повышение утилизации глюкозы кардиомиоцитами и др.

Метформин является препаратом первого выбора в лечении СД 2 типа благодаря наличию целого ряда преимуществ, таких как:

- высокая сахароснижающая активность как у лиц с ожирением, так и у лиц с нормальным ИМТ (снижение HbA1c на 1-1,5%);
- выраженное снижение ИР и соответствующее снижение кардиоваскулярного риска;
- длительно сохраняющаяся эффективность в режиме монотерапии;
- хорошая переносимость у большинства пациентов;
- очень низкий риск развития гипогликемии (метформин — скорее, антигипергликемическое, чем гипогликемическое средство);
- продолжение приема метформина при назначении инсулинотерапии не повышает риск гипогликемии, однако обеспечивает дополнительные преимущества в отношении контроля СД и снижения кардиоваскулярного риска (H. Yki-Jarvinen et al., 1999);
- невысокая стоимость препарата.

Нами было проведено ретроспективное исследование (J. Drzewoski, L. Czupryniak, 2003), в котором приняли участие 195 пациентов с СД 2 типа (средний возраст 50,4 года, средняя длительность диабета 5,4 года, средний ИМТ 28,6 кг/м²). Критерием включения было лечение метформином в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в неизменных дозах в течение как минимум 1 года. Оценивали длительность лечения метформином, режим терапии, изменение метаболических параметров (уровень гликемии натощак, HbA1c), массы тела и дозы инсулина. Средняя продолжительность лечения метформином составила 970±578 дней, преимущественно в дозе 500 мг 3 раза в день. На фоне терапии было отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак с 11,8 до 9,3 ммоль/л (p<0,00001), уровня HbA1c — с 9,3 до 8,5% (p<0,05); массы тела — с 92,6 до 88,4 кг (на 4,5%; p<0,001). Потребность в инсулине снизилась в среднем на 21 ЕД/сут на 3-й год лечения.

Таким образом, метформин считается краеугольным камнем любого режима сахароснижающей терапии при СД 2 типа. Этот препарат необходимо назначать в виде монотерапии сразу после установления диагноза СД 2 типа всем пациентам с отсутствием противопоказаний к его применению. Метформин является высокоэффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами.

Механизм сахароснижающего действия ПСМ реализуется посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов с последующей деполаризацией мембраны, увеличением поступления ионов кальция в клетку и стимуляцией экзоцитоза инсулина. Помимо гипогликемического действия, ПСМ обладают также рядом плеiotропных эффектов, способствующих уменьшению кардиоваскулярного риска. В частности, они уменьшают выраженность окислительного стресса и перекисного окисления липидов, снижают активность тромбоцитов, уровень маркеров воспаления, повышают уровень адипонектина и др.

Способность ПСМ снижать кардиоваскулярный риск подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в исследовании ADOPT частота серьезных кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии ПСМ (глибенкламидом) была ниже (1,8%) по сравнению с применением розиглитазона (3,4%) и метформина (3,2%). Похожие различия наблюдались в отношении нефатального ИМ (0,8; 1,5 и 1,2% соответственно) и застойной сердечной недостаточности (0,2; 0,8 и 0,8% соответственно). Следует также отметить, что в этом исследовании частота применения липидоснижающих средств была выше в группе розиглитазона (55,2%) по сравнению с группами метформина (48,7%) и глибенкламида (45,2%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении ПСМ являются гипогликемия и увеличение массы тела, хотя их выраженность ниже, чем на фоне инсулинотерапии.

Таким образом, ПСМ являются хорошо изученными сахароснижающими средствами, которые обладают как выраженным гипогликемическим действием, так и рядом положительных внепанкреатических эффектов. В большинстве случаев эти препараты назначают в комбинации с метформином. В связи с особенностями механизма действия ПСМ могут вызывать развитие гипогликемии. При нарушении функции почек требуется коррекция их дозы.

Рано или поздно большинство пациентов с СД 2 типа будут нуждаться в инсулинотерапии, когда даже комбинированная пероральная сахароснижающая терапия (двумя

* В Украине зарегистрирован препарат метформина Сиофор® (Berlin-Chemie Menarini Group) — Прим. ред.
** В Украине зарегистрирован препарат глибенкламида Манинил® (Berlin-Chemie Menarini Group) — Прим. ред.

и более препаратами в максимальных дозах) не позволяет поддерживать компенсацию заболевания (HbA1c <7%).

Согласно современному алгоритму лечения СД 2 типа прием метформина продолжается даже на фоне интенсивной инсулинотерапии. Такая комбинация обеспечивает лучший метаболический контроль по сравнению с монотерапией инсулином, более низкую частоту гипогликемических состояний, меньший риск увеличения массы тела. Метформин позволяет снизить дозу инсулина и в то же время оказывает дополнительные негликемические положительные эффекты.

В исследовании А. Кооу и соавт. (2009) 390 пациентов с СД 2 типа, которые получали инсулинотерапию, были рандомизированы на две группы: метформина 850 мг 3 раза в день (n=195) и плацебо (n=195). Период наблюдения составил 4,3 года. Было показано, что добавление к инсулинотерапии метформина обеспечивает достоверное снижение риска макроваскулярных осложнений. Количество больных, которых необходимо было пролечить для предупреждения одного макроваскулярного события, составило 16.

Среди причин недостижения большинством пациентом целевых уровней гликемии следует выделить следующие факторы:

- низкую приверженность больных к модификации образа жизни и медикаментозному лечению;
- недостаточный уровень обучения пациентов;
- ограниченную эффективность имеющихся в настоящее время сахароснижающих препаратов;
- недоступность новых противодиабетических препаратов для всех больных из-за их высокой стоимости;
- отсутствие регулярного самоконтроля гликемии;
- отсутствие у врачей стремления к достижению целевых уровней гликемии (из-за опасений относительно риска развития гипогликемии, недостаточных знаний о диабете и сахароснижающих средствах);
- неудовлетворительную организацию медицинской помощи больным СД в большинстве стран Европы.

С докладом «Патофизиологически ориентированная и основанная на доказательствах терапия СД 2 типа: фокус на пациентах с разными стадиями заболевания» выступил профессор **Stepan Svacina (Чехия)**.

— Достижение целевых уровней гликемии является одной из основных задач в лечении больных СД 2 типа. В исследовании UKPDS было показано, что снижение уровня HbA1c на 1% обеспечивает уменьшение риска смерти от СД на 21%, макроваскулярных осложнений — на 37%, ИМ — на 14%, сердечной недостаточности — на 16%, инсульта — на 12%.

Мероприятия по модификации образа жизни являются важными компонентами в ведении больных СД 2 типа на любой стадии заболевания. В исследовании С. Di Loreto и соавт. (2005) было установлено, что физическая активность, в частности прогулки в течение 5,5 и более часов в неделю, способствует достоверному снижению массы тела, окружности талии, HbA1c, артериального давления, уровня холестерина, триглицеридов и др.

В большинстве случаев лечение СД 2 типа должно быть многофакторным. В исследовании STENO-2, в котором принимали участие 160 пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией, сравнивали эффективность традиционной терапии и интенсивного многофакторного лечения. Было показано, что интенсивная терапия через 7 лет обеспечивает снижение риска микро- и макроваскулярных осложнений приблизительно на 50% по сравнению с традиционным лечением. Последующее наблюдение за этими больными еще в течение 7 лет (на протяжении этого периода все пациенты находились на интенсивной терапии) показало достоверное снижение показателя общей смертности в группе интенсивной терапии по сравнению с традиционным лечением. Результаты исследования STENO-2 подтвердили преимущества раннего начала интенсивной многофакторной терапии СД 2 типа в отношении отдаленных прогнозов. Похожие результаты были получены в наблюдении за участниками

исследования UKPDS в течение 10 лет после его завершения (рис. 2).

Масштабные контролируемые рандомизированные исследования, посвященные СД 2 типа, позволили сделать несколько важных выводов:

- UKPDS 80 — диагностика СД, начало медикаментозной терапии и модификации образа жизни, назначение комбинированного лечения, инсулинотерапия должны быть максимально ранними;
- ACCORD — целевые уровни гликемии следует подбирать индивидуально, необходимо избегать гипогликемии и быть осторожным с назначением комбинированной инсулинотропной терапии;
- ADVANCE — хороший гликемический контроль достоверно снижает риск макроваскулярных осложнений;
- VADT — обязательна модификация целей терапии в соответствии со стадией СД и наличием сопутствующих заболеваний;
- STENO-2 — мультимодальная терапия достоверно снижает смертность и риск развития осложнений, необходимо максимально раннее терапевтическое вмешательство.

Как быстро можно снижать показатели гликемии? Достижение индивидуально подобранных целевых уровней гликемии должно быть постепенным — снижение HbA1c не более чем на 1% за 3 мес.

Опубликованный в 2009 г. метаанализ К.К. Ray и соавт. показал, что интенсивный гликемический контроль позволяет снизить риск нефатального ИМ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,93) и коронарных событий (ОР 0,85; 95% ДИ 0,77-0,93).

В 2008 г. консенсусом EASD и Американской диабетической ассоциации (ADA) был предложен новый алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа, который несколько отличается от хорошо знакомого врачам алгоритма ADA/EASD 2006 г. Согласно данному консенсусу лечение впервые выявленного СД 2 типа необходимо начинать с модификации образа жизни и назначения метформина. Если эти мероприятия

не позволяют достигнуть целевого уровня HbA1c <7,0%, то к метформину следует добавить ПСМ или базальный инсулин. Это первая линия комбинированной терапии, которая имеет наибольшую доказательную базу и наилучшее соотношение стоимость/эффективность. У некоторых пациентов альтернативой может быть назначение пиоглитазона или экзенатида (агонист глюкагоноподобного пептида-1) в дополнение к метформину. Следует помнить о том, что они относятся к препаратам второго ряда и доказательства их эффективности менее убедительны, чем в отношении метформина и ПСМ. Если и на фоне комбинированной сахароснижающей терапии не была достигнута компенсация СД, необходимо решить вопрос о назначении инсулинотерапии, продолжая при этом прием метформина и мероприятия по модификации образа жизни. Таким образом, метформин является препаратом первого ряда в лечении СД 2 типа. Он включен в схему лечения большинства больных на всех этапах терапии, в том числе и при интенсивной инсулинотерапии.

При выборе сахароснижающего средства необходимо учитывать длительность течения заболевания. В исследовании L. Monnier и соавт. (2007) у 130 пациентов с СД 2 типа проводили 24-часовой мониторинг гликемического профиля с помощью систем непрерывного мониторингирования гликемии. Было показано, что ухудшение гликемического гомеостаза у лиц с СД 2 типа происходит в три этапа. Первый этап — появление выраженных дневных постпрандиальных пиков гипергликемии (у пациентов со средней продолжительностью СД 4,4 года). На этом этапе недостаточно только мероприятий по модификации образа жизни и следует начинать терапию метформином. Второй этап — резкое повышение утренней гликемии натощак — «феномен утренней зари» (у пациентов со средней продолжительностью СД 8,4 года). На этом этапе требуется назначение ПСМ. Третий этап — гипергликемия натощак в ночные часы (у больных со средней продолжительностью СД 11,5 лет). У таких пациентов необходимо начинать инсулинотерапию.

Когда верстался номер

Влияние препаратов сульфонилмочевины II поколения на выживаемость у пациентов с СД 2 типа после перенесенного острого инфаркта миокарда

СД 2 типа связан с повышенным риском кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. В частности, у пациентов с СД 2 типа после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) наблюдаются более низкие уровни выживаемости по сравнению с теми, кто не страдает от СД. Кроме того, по данным многочисленных исследований имеется тенденция к увеличению случаев ОИМ у лиц, страдающих СД.

Рекомендации по лечению СД 2 типа акцентируют внимание на коррекции гипергликемии, которая включает изменение образа жизни и медикаментозное лечение. ПСМ являются эффективными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), которые широко используются в клинической практике с середины 60-х годов прошлого столетия. В 70-х годах появились ПСМ II поколения, обладающие более выраженной стимуляцией секреции инсулина, чем препараты I поколения. Гипогликемический эффект всех ПСМ заключается в ингибировании K⁺/АТФ-каналов β-клеток поджелудочной железы. Существует мнение, что блокада этих каналов в миокарде может повысить риск развития ишемии, что неминуемо приведет к увеличению площади повреждения миокарда при ОИМ. Однако до настоящего времени не было проведено ни одного исследования, в ходе которого были бы получены достоверные данные относительно повышения риска развития ИМ у пациентов, принимавших ПСМ II поколения.

Исследование, проведенное на базе клиники Мейо в Миннесоте (США), было осуществлено с целью определения возможных побочных эффектов ПСМ, их влияния на выживаемость среди пациентов с СД 2 типа, перенесших ОИМ.

Клиника Мейо относится к ряду самых авторитетных научно-исследовательских центров в мире. Исследование длилось на протяжении 18 лет, в нем приняли участие 2189 больных с ОИМ, которые были госпитализированы в клинику с 01.01.1985 по 31.12.2002 год. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были резидентами округа Олмстед (Миннесота), то есть относились к одной популяции. 409 из них (19%) имели на момент госпитализации диагноз СД 2 типа; 23 были исключены из исследования, поскольку они получали различные ПССП — ПСМ I поколения, бигуаниды, тиазолидиндионы. Исключение из числа участников исследования лиц, принимавших ПСМ I поколения, связано с директивой FDA от 1984 г. До начала исследования ПСМ II поколения почти полностью заменили своих предшественников. Из оставшихся 386 больных 120 (31%) были назначены ПСМ II поколения, 180 (47%) — инсулин; 86 (22%) лекарственной терапии не получали.

Диагноз ИМ был установлен на основе информации о наличии кардиальной боли, уровней биомаркеров, результатов ЭКГ. Наличие СД у пациентов было идентифицировано

по критериям National Diabetes Data Group согласно полученным уровням глюкозы натощак и результатам теста на толерантность к глюкозе. Лечение СД 2 типа подразумевало проведение немедикаментозной терапии, инсулинотерапии или назначение других ПССП.

В ходе исследования среди пациентов, получавших лечение ПСМ II поколения, 76 (63%) принимали глибенкламид, 39 (33%) — глипизид, 5 (4%) — глимепирид. Таким образом, большинство пациентов получали глибенкламид, что позволяет проецировать полученные результаты использования ПСМ II поколения в целом на применение глибенкламида, в частности, с целью лечения СД 2 типа у пациентов, перенесших ОИМ.

После сопоставления участников исследования по таким показателям, как возраст, пол, класс по Killip, продолжительность ИМ, клиренс инсулина, проведение реперфузионной терапии или реваскуляризации, больные, получавшие лечение ПСМ II поколения, продемонстрировали более низкий уровень смертности, чем те, кто получал инсулин. В течение 1 года после перенесенного ОИМ в группе принимающих ПСМ II поколения наблюдался более низкий уровень смертности, чем в группе инсулинотерапии (ОР 0,41; 95% ДИ 0,21-0,80; p=0,009) (рис. 3). Снижение риска смерти было более выражено в группе пациентов, получавших терапию глибенкламидом (ОР 0,27; 95% ДИ 0,15-0,49; p<0,001), чем в группе сравнения, получавшей инсулинотерапию.

Таким образом, исследование Мейо продемонстрировало, что ПСМ II поколения (а именно глибенкламид) могут с успехом применяться для лечения СД у лиц с перенесенным ОИМ, а также у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий.

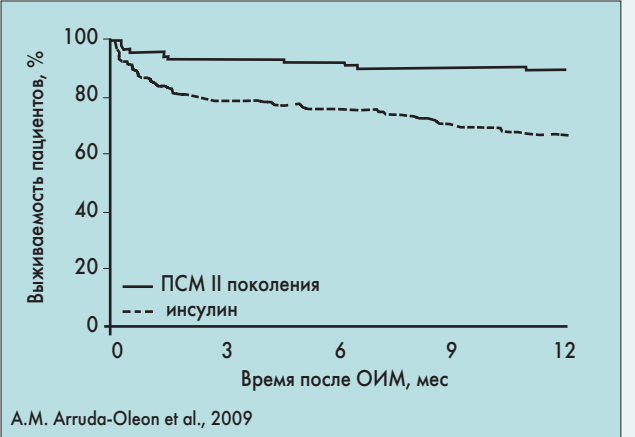


Рис. 3. Выживаемость пациентов с СД 2 типа, получавших ПСМ II поколения или инсулинотерапию, после ОИМ

Подготовила **Наталья Мищенко**



Рис. 2