

Современные аспекты лечения сахарного диабета 2 типа

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена его широкой распространенностью, а также высокой частотой инвалидизации и ранней смерти пациентов вследствие развития макро- и микрососудистых осложнений заболевания. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за период с 2000 по 2010 год количество больных СД в мире возросло на 46%, достигнув отметки в 221 млн человек.

В настоящее время СД 2 типа принято рассматривать как патологическое состояние, ключевую роль в формировании которого играет инсулинорезистентность (ИР) в сочетании с относительным дефицитом инсулина. Такие факторы риска, как пол, возраст, образ жизни и этническая принадлежность, способствуют возникновению первичной ИР, выражающейся в изменении биологического ответа периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют о существовании генетической предрасположенности к ИР, что подтверждается точечными мутациями в гене рецептора к лептину, а также в гене субстрата инсулинового рецептора-1 (СИР-1) и PPAR γ , выявленными у пациентов с СД 2 типа (G.S. Barsh et al., 2000).

В условиях ИР поддержание нормального уровня глюкозы в крови достигается за счет усиления продукции инсулина, которая индуцирует формирование артериальной гипертензии, дислипидемии и ускоряет атерогенез. По мере прогрессии патологического процесса происходит снижение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы, продукция инсулина становится недостаточной для преодоления ИР, что приводит к нарушению обмена глюкозы. При этом длительная гипергликемия негативно отражается на синтезе и секреции инсулина β -клетками, обуславливая развитие вторичной ИР, усугубляющей обменные нарушения.

Клинически ИР проявляется утратой чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. В миоцитах снижаются темпы утилизации глюкозы, в адипоцитах накапливаются свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерин. Параллельно в гепатоцитах активируется глюконеогенез и замедляется гликогенез, что приводит к гипергликемии (R.A. DeFronzo, 1988) и нарастающей концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемых в избытке из СЖК.

Доказано, что основное повреждающее действие на сосудистую стенку при СД 2 типа оказывает хроническая гипергликемия. Высокий уровень глюкозы в крови обуславливает гиперпродукцию свободных радикалов в митохондриях, блокирующих процессы гликолиза и приводящих к окислению глюкозы по альтернативным путям с образованием диацилглицерола (ДАГ). Последний через протеинкиназу С активирует ряд сигнальных молекул — ядерный фактор транскрипции NF- κ B, протеинкиназы p38 MAPK и JNK/SAP. Хроническая стимуляция этих сигнальных путей усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, интенсифицирует процессы гемокоагуляции и апоптоза, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции и повышенной сосудистой проницаемости. Указанные нарушения в сочетании с крайне высокой интенсивностью окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), развивающейся в результате аутоокисления глюкозы и альдегидного стресса на фоне декомпенсации углеводного обмена, значительно ускоряют прогрессию атеросклероза. Подсчитано, что среди больных СД 2 типа риск смертности от кардиоваскулярных событий в 3 раза выше среднепопуляционного

(W.A. Hsueh et al., 1998), при этом в 80% случаев причиной гибели пациентов является атеросклероз коронарных, церебральных и периферических сосудов (R.C. O'Brien et al., 1997).

Так как хроническая гипергликемия обуславливает формирование и прогрессирование сосудистых осложнений СД 2 типа, основной задачей комплексного лечения таких пациентов является достижение целевых уровней глюкозы в крови. В частности, показатели HbA $_{1c}$, глюкозы в крови натощак и постпрандиальной гликемии, рекомендованные в настоящее время IDF (Международной диабетической федерацией), составляют, соответственно, $\leq 6\%$, $\leq 6,0$ ммоль/л и $\leq 7,5$ ммоль/л.

Стратегия лечения СД 2 типа предусматривает строгое соблюдение диеты, усиление их физической активности, а также применение медикаментозной гипогликемической терапии. Среди пероральных сахароснижающих средств сегодня используются бигуаниды, инсулин короткого действия, производные сульфонилмочевины, глитазоны, ингибиторы α -глюкозидазы, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Эффективность гипогликемических препаратов и их комбинаций зависит от множества факторов: свойств самого лекарственного средства, исходного уровня глюкозы в крови, стажа заболевания, предшествующей терапии, при этом ключевое значение в выборе лекарственного средства играет характер гликемического контроля. Высокий уровень гликемии (HbA $_{1c}$ $\geq 8,5\%$) требует максимального раннего применения агентов, способных быстро и существенно снизить уровень глюкозы в крови, и комбинированного лечения. В то же время при показателях гликемии, близких к целевым, можно использовать средства с менее выраженным гипогликемическим эффектом.

Среди широкого арсенала пероральных сахароснижающих веществ особое место занимает метформин, выпускаемый отечественной компанией «Фармак» в виде генерического препарата Диаформин. В соответствии с рекомендациями Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD), опубликованными в 2012 г., метформин считается оптимальным препаратом первой линии терапии СД 2 типа, что обусловлено разнонаправленностью его действия и высокой безопасностью.

Принципиально важно то, что метформин обладает способностью снижать уровень гипергликемии без риска формирования гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины он не усиливает секрецию инсулина и не вызывает уменьшения концентрации глюкозы в крови у здоровых лиц. Благодаря исследованию, проведенному в 2001 г. G.R. Steinberg и соавт., был расшифрован ведущий механизм действия метформина, связанный с активацией 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) — клеточной киназы, регулирующей энергетический баланс клетки путем прямого влияния на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты. Помимо положительных метаболических и кардиоваскулярных эффектов физических тренировок, опосредуемых через АМФК мышечных волокон, при ее активации происходит интенсификация окисления жирных

кислот в печени и процесса кетогенеза; ингибируются липогенез, синтез холестерина и триглицеридов; угнетаются процессы липолиза и липогенеза в адипоцитах; стимулируются окисление жирных кислот и захват глюкозы в скелетных мышцах; модулируется секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. За счет активации метформином АМФК происходит ингибирование экспрессии генов, контролирующей глюконеогенез и липогенез. Это приводит к снижению темпов синтеза глюкозы в печени; повышению окисления жирных кислот, чувствительности тканей к инсулину и периферического захвата глюкозы; а также уменьшению выраженности абсорбции глюкозы в кишечнике.

Наряду с влиянием на уровень гликемии метформин обладает многочисленными плейотропными эффектами: нормализует липидный спектр крови, снижая концентрацию холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП; параллельно, повышая уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уменьшает проявления ИР и эндотелиальной дисфункции, увеличивает фибринолитический потенциал крови и способствует снижению массы тела.

Исследования последних лет подтверждают целесообразность максимального раннего назначения метформина пациентам с СД 2 типа. В 2010 г. N.F. Larson и соавт. организовали наблюдение за 1799 больными, 40% из которых начали принимать данный препарат на протяжении 3 мес с момента верификации диагноза СД, 25% пациентов — спустя 3 мес, 27% участников — при уровне HbA $_{1c}$ $< 7\%$ и 23% больных — при показателях HbA $_{1c}$ $> 9\%$. В качестве критериев вторичной неэффективности терапии были выбраны повышение уровня HbA $_{1c}$ $> 7,5\%$, а также необходимость замены метформина либо добавления к схеме лечения другого сахароснижающего препарата. Анализ результатов показал, что наиболее низкий уровень неудач терапии регистрировался в 1-й и 3-й группах больных (12,2 и 12,3% в год соответственно). Наиболее высокие показатели неэффективности лечения были зафиксированы при отсрочке начала терапии на 3 и более лет (относительный риск — 2,20; 95% доверительный интервал 1,68-2,87).

Антигипергликемическое действие метформина

На протяжении последних 50 лет метформин неоднократно подтверждал свою эффективность в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований. Так, метаанализ наблюдений, организованных для оценки антигипергликемической активности метформина и препаратов сульфонилмочевины, не выявил между ними статистически значимых отличий (I.W. Campbell, H.C. Howlett, 1995). В то же время по данным DeFronzo и соавт. метформин оказался эффективным как в качестве монотерапии у пациентов, соблюдавших диету и имевших повышенный уровень глюкозы в крови, так и в составе комбинированного лечения сахароснижающими препаратами. В частности, на фоне 29 нед монотерапии метформином уровень HbA $_{1c}$ у пациентов с СД снижался в среднем на 1,4% (L.S. Herlmann, 1994). Несколько позже A.J. Garber и соавт. (1997) в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования дозозависимых эффектов метформина продемонстрировали, что в группе больных СД оптимальная доза препарата, необходимая для достижения контроля над гликемией, составляет 2000 мг/сут.

Метформин в первичной профилактике СД 2 типа

Предупреждение развития СД среди пациентов группы риска, имеющих высокую гликемию натощак и нарушение толерантности к углеводам, предусматривает модификацию образа жизни и использование пероральных сахароснижающих средств. Изучение мер по профилактике СД проводилось в исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program), в котором больные были рандомизированы на 3 группы: в первой получали плацебо в сочетании со стандартными рекомендациями по ведению образа жизни, во второй — метформин (в дозе 850 мг 2 раза в сутки) плюс стандартными рекомендациями, в третьей пациенты значительно изменили образ жизни (снизили массу тела на 7% и выполняли физические упражнения длительностью 150 мин в неделю). В соответствии с полученными результатами риск формирования СД 2 типа снизился на 58% в третьей группе (у лиц, модифицировавших образ жизни) и на 31% — во второй. Субанализ показал, что наиболее активно метформин уменьшал вероятность развития СД у людей в возрасте до 45 лет, а также имеющих выраженное ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м 2). Среди данного контингента испытуемых риск заболевания снижался на 44-53% даже без изменения образа жизни.

Метформин и кардиоваскулярный контингум

Впервые убедительные данные о положительном влиянии метформина на кардиоваскулярный прогноз появились после опубликования результатов исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г. Согласно им данное лекарственное средство не только превосходило препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию по активности в отношении контроля гликемии, но и уменьшало риск сосудистых осложнений СД на 32% ($p=0,0023$), инфаркта миокарда на 39% ($p=0,01$), общую смертность на 35% ($p=0,011$), смертность от связанных с диабетом причин на 42% ($p=0,017$), а также частоту эпизодов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения. Анализ, проведенный спустя 10 лет, подтвердил полученные ранее результаты, а также выявил более низкую частоту реализации гипогликемии при использовании метформина в сравнении с препаратами сульфонилмочевины и инсулинотерапией.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании назначение метформина достоверно снижало риск всех событий на 28% ($p=0,005$), вероятность формирования инфаркта миокарда на 69% ($p=0,002$) и общей смертности на 61% ($p=0,007$) среди пациентов с СД 2 типа, перенесших коронарную ангиопластику в связи с окклюзирующим атеросклерозом коронарных артерий (J. Kao et al., 2004).

Сравнение эффективности монотерапии розиглитазоном, метформином и глибенкламидом в исследовании ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) показало, что целевых уровней HbA $_{1c}$ ($< 7\%$) удалось достигнуть 36% пациентов из группы метформина и 26% больных, принимавших глибенкламид. На протяжении 5 лет неэффективность терапии, трактуемая как уровень гликемии натощак > 180 ммоль/л, составила 21% среди пациентов, принимавших метформин, и 34% в группе глибенкламида (S. Kahn et al., 2006).

Кроме того, в настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о положительном влиянии метформина на липидный профиль крови, заключающемся

в снижении плазменных концентраций триглицеридов и ЛПОНП, а также существенном приросте уровня ЛПВП (M.G. Wulffele et al., 2004). Это подтверждают более ранние сведения о снижении общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне приема пациентами с СД 2 типа метформина в течение 29 нед (A. Riccio et al., 1991; D.K. Nagi et al., 1993).

Значительную клиническую ценность представляют свойства метформина влиять на перераспределение абдоминального жира, уменьшая таким образом ИР и улучшая прогноз заболевания (R. Kurukulasigra et al., 1999); активизировать процесс фибринолиза; подавлять агрегацию тромбоцитов и замедлять дифференцировку моноцитов в макрофаги (K. Cusi et al., 1996). Несмотря на то что достоверного снижения уровня артериального давления при использовании метформина у пациентов с СД в ходе клинических исследований обнаружено не было, это не отразилось на препарата благоприятном кардиопротекторном профиле (R.F. Schafers, 2003).

В то же время у лиц пожилого возраста метформин в отличие от глибенкламида не вызывает депрессии сегмента QT, расцениваемой как маркер риска аритмии и внезапной сердечной смерти (S.A. Najeed et al., 2002). Доказано, что у больных метаболическим синдромом метформин способствует нормализации эндотелийзависимой микроциркуляции и улучшению симптомов ишемии миокарда, обеспечивая уменьшение депрессии сегмента ST на 38% и загрудинных болей на 30% во время теста с физической нагрузкой (S. Jadhav, W. Ferrell, I.A. Greer et al., 2006).

Интересные данные получены в отношении применения метформина у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что СД является независимым фактором развития СН, увеличивая риск ее формирования у мужчин и у женщин по сравнению со среднепопуляционными показателями в 2 и 5 раз соответственно. Подсчитано, что в ответ на повышение HbA_{1c} на 1% вероятность развития СН возрастает на 8-12%. D.T. Eurich и соавт. в метаанализе 2007 г. указывают на то, что назначение метформина пациентам с СД и СН приводит к снижению частоты эпизодов госпитализации по сравнению с таковой при приеме других пероральных гипогликемических препаратов и уменьшению смертности от всех причин среди таких больных. Схожие результаты были получены в ходе наблюдения более чем за 6 тыс. пациентов, организованного D. Aguilar и соавт. в 2011 г.: на фоне лечения метформином регистрировался более низкий уровень смертности в когорте больных СН и СД (15,8 против 25,5%; p<0,001). Считается, что предупреждение прогрессирования патологического процесса и повышение выживаемости больных СН связаны с активацией метформином АМФК, интенсифицирующей деятельность синтазы оксида азота и экспрессию коактиватора 1 α -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом типа β (PPARGC1B), что приводит к нарастанию плазменной концентрации NO и уменьшению ИР, замедляющих апоптоз кардиомиоцитов и улучшающих функциональное состояние миокарда.

Метформин в лечении соматической патологии

Терапия метформином представляется достаточно перспективной у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Так, в исследовании P. Moghetti и соавт. (2000) использование препарата ассоциировалось с достоверным снижением уровня гликемии натощак и повышением чувствительности тканей к инсулину в фокусной группе больных. В других исследованиях метформин способствовал увеличению

частоты овуляции без влияния на частоту беременности, а при неэффективности кломифена увеличивал оба этих параметра (J.M. Lord et al., 2003).

Кроме того, имеют место попытки использования метформина в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Несмотря на то что в ряде из них обнаруживается положительное влияние метформина на течение заболевания, результаты метаанализа M.O. Rakoski и соавт. (2010) не продемонстрировали достоверного гистологического и биохимического улучшения НАЖБП как при СД 2 типа, так и без него. Очевидно, дальнейшие клинические исследования позволят детализировать роль метформина в лечении пациентов с неалкогольными повреждениями печени.

Безусловно, наибольший интерес исследователей к плейотропным эффектам метформина связан с его противоопухолевой

активностью, выражающейся в подавлении пролиферации опухолевых клеток грудной железы, предстательной железы, толстой кишки, эндометрия и яичников (R. Dowling et al., 2011). Так, в ряде обсервационных исследований было зафиксировано уменьшение частоты онкопатологии у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин в дозе 1500-2250 мг/сут (A. Decensi et al., 2010; G.W. Landman, 2010). Схожие результаты были продемонстрированы несколько ранее S. Bowker и соавт. (2006), выявившими снижение онкологической смертности в группе больных, получавших метформин, в сравнении с таковой в группе пациентов, которым были назначены препараты сульфонилмочевины (на 30%) или инсулин (на 60%). C.J. Currie и соавт. (2009) также указывают на значимое уменьшение роста злокачественных опухолей толстого кишечника и поджелудочной железы у лиц с СД 2 типа

на фоне монотерапии метформином, составившее 0,54 (95% доверительный интервал 0,43-0,66).

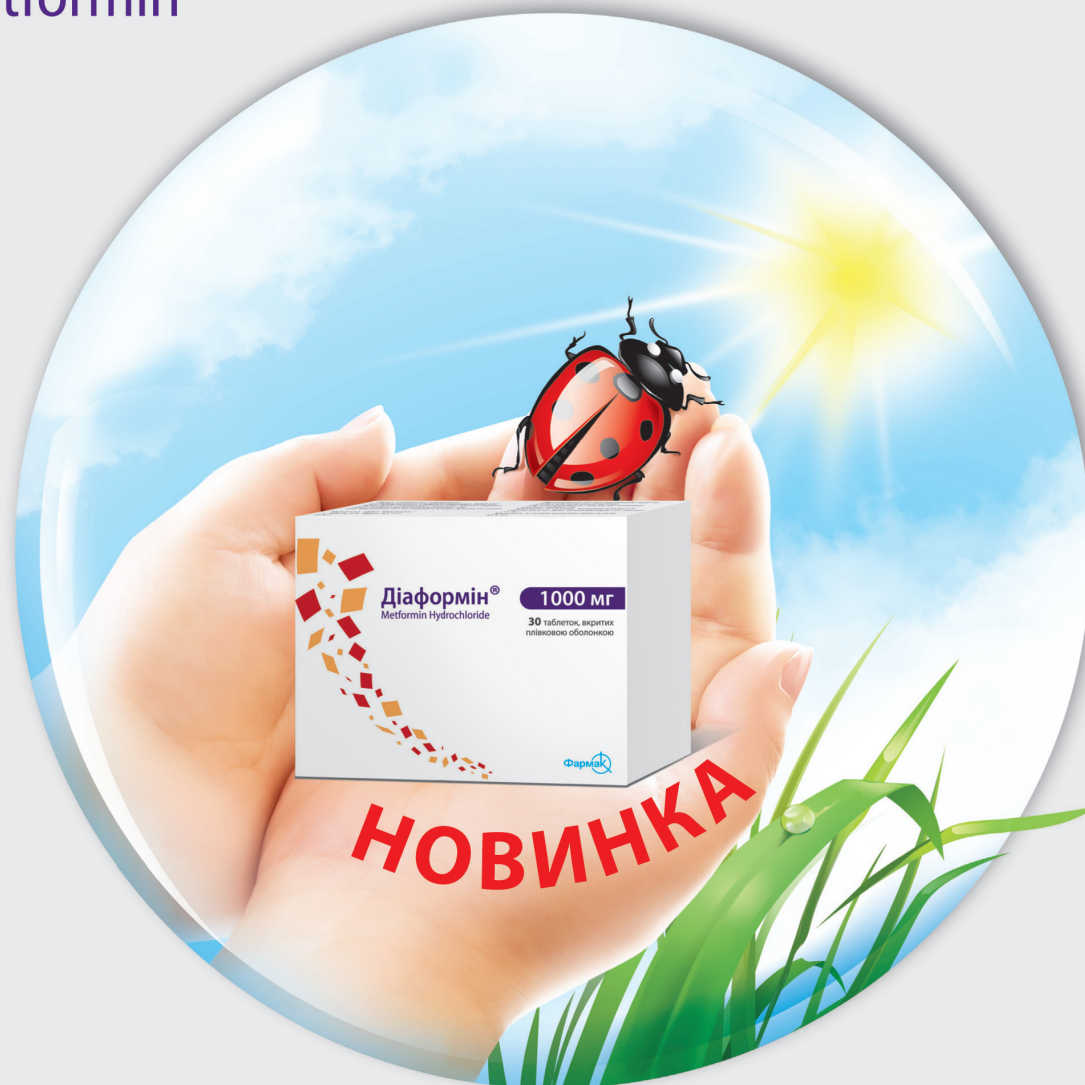
Таким образом, благодаря выраженному положительному влиянию на ИР и многочисленным плейотропным эффектам метформин (Диаформин) может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения СД 2 типа у взрослых при неэффективности диетотерапии (особенно в группе пациентов с избыточной массой тела), а также в качестве дополнения к инсулину в составе комплексной терапии СД 1 типа при выраженном ожирении, сопровождающемся развитием вторичной ИР. Препарат назначается взрослым в дозе от 500 до 3000 мг/сут разделенной на 2-3 приема, и применяется во время или после еды.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Антон Пройдак**



Діаформін® Metformin



Дозволь мріям «великих» людей жити!



Р.п. МОЗ України: № UA/2508/01/01, UA/2508/01/02, UA/11857/02/01

Дана інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

Фармак