

Сахарный диабет 2-го типа: комбинированная антигипергликемическая терапия

Т.Я. Чурсина, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы), К.А. Михалев, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (г. Киев)

Сахарный диабет (СД) известен со времен глубокой древности, однако последние десятилетия ознаменованы значительным ростом этого заболевания. В настоящее время больные с СД составляют более 5% населения. Согласно данным Всемирной федерации диабета (International Diabetes Federation — IDF), распространенность СД в 2007 г. составляла 6% населения мира (246 млн), прогнозируется рост данного заболевания до 7% (380 млн) в 2030 г., причем из них до 90% составят больные с СД 2-го типа [8, 13]. ВОЗ прогнозирует, что в 2030 г. это заболевание станет седьмой по значимости причиной смерти [2]. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, в 2012 г. зарегистрировано 1 311 335 случаев СД. Однако количество людей с недиагностированной патологией превышает это число в 3–4 раза [7].

У больных с СД в 2 раза чаще, чем в популяции, наблюдаются болезни сердца и сосудов. У 50% больных с СД развивается инсульт, у 50% мужчин и 25% женщин — ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 20 раз чаще регистрируется гангрена стопы, в 25 раз чаще развивается слепота [16].

СД — это хроническое мультигормональное расстройство всех видов метаболизма, характеризующееся нарастающей гипергликемией, глюкозурией, развитием осложнений, в основе которых лежат повреждения сосудов, а также нейропатия. Исходя из механизма расстройств инсулиновой регуляции метаболизма, выделяют СД 1-го типа (вызванный деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности; составляет 20% от общего числа случаев СД) и 2-го типа (с преимущественной первичной резистентностью тканей-мишеней к инсулину, а β -клеток — к глюкозе, порождающей относительную недостаточность инсулина, либо преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью (ИР) или без нее; составляет почти 80% общего числа случаев СД) [4, 13, 14, 26].

Подавляющее большинство больных с СД 2-го типа приобретают или изначально имеют избыточную массу тела. Гипертрофический и андройдный тип ожирения — фактор, играющий важную роль как в патогенезе ИР и связанных с ней метаболических расстройств, так и СД 2-го типа. По мере увеличения объема адипоцитов плотность рецепторов инсулина на поверхности жировых клеток уменьшается, что может затруднить их кластеризацию и сшивку, связанную с гормонорецепторным взаимодействием. В висцеральной жировой ткани активируется процесс липолиза, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальную циркуляцию, а затем — в системный кровоток. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, способствуя системной гиперинсулинемии и усугублению ИР гепатоци-

тов. Высокая концентрация СЖК в периферическом кровотоке усугубляет ИР скелетных мышц и препятствует утилизации глюкозы миоцитами, что приводит к гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии (феномен «липотоксичности»). Подавление ингибирующего эффекта гормона на печеночный глюконеогенез и гликогенолиз приводит к повышенной продукции глюкозы печенью. Гиподинамия также усугубляет имеющуюся ИР вследствие резкого снижения транслокации транспортеров глюкозы в мышечной ткани в состоянии покоя. Хронически повышенная продукция глюкозы печенью является ранним звеном в патогенезе СД 2-го типа, приводящим к гипергликемии натощак. Одними из важнейших последствий ИР являются дислипотеинемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия (АГ) и гипергликемия, которые в настоящее время рассматриваются как главные факторы риска развития атеросклероза [16, 18, 23, 32].

Таким образом, значительное количество больных с СД 2-го типа, кроме ИР и ожирения, имеет еще и характерную комбинацию расстройств: гиперлипотеинемия, АГ, ускоренный атеросклероз, гиперурикемию, нефропатию, неалкогольный стеатогепатоз.

Данные клинических исследований свидетельствуют о необходимости при постановке диагноза СД 2-го типа как можно раньше начинать интенсивную гипогликемическую терапию с достижением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) <7%. Целесообразна комплексная коррекция факторов риска (контроль гликемии, отказ от курения, адекватный контроль артериального давления (АД), коррекция дислипидемии) [22].

Важно учитывать несколько практических положений, отраженных в декларативных документах [4, 26]:

1. СД — комплексная междисциплинарная проблема современной медицины, достигшая масштабов эпидемии, требует активного включения в процесс диагностики и лечения интернистов: участковых терапевтов, врачей общей практики (семейной медицины), кардиологов, нефрологов, врачей других специальностей. Основную роль в ведении пациентов с СД 2-го типа должны играть врачи первичного звена оказания медицинской помощи.

2. Лечение больных с СД 2-го типа необходимо начинать на возможно более ранних стадиях, чтобы приостановить дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

3. СД 2-го типа — гетерогенное заболевание, обязательным условием успешной терапии которого является воздействие на все известные звенья его патогенеза. Основной целью лечения является нормализация углеводного обмена, снижение АД и контроль атеросклеротического процесса.

4. Важнейшая цель терапии СД 2-го типа — проведение адекватной антигипергликемической терапии с помощью эффективных и безопасных препаратов и их комбинаций уже при диагностике заболевания, с достижением целевых значений показателей углеводного и липидного обмена у пациентов для профилактики прогрессирования сосудистых осложнений, являющихся основной причиной летальности у этой категории больных. Контроль гликемии возможно осуществлять посредством измерения HbA_{1c} , уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи.

Для снижения риска микрососудистых и нейропатических осложнений, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо достижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ [13]. При небольшой длительности диабета, отсутствии значимых сердечно-сосудистых заболеваний, большой ожидаемой продолжительности жизни, невысоком риске гипогликемий желательным является достижение уровня HbA_{1c} 6,5%, а диапазон 7–8% возможен у пациентов со сниженной ожидаемой продолжительностью жизни, анамнезом тяжелой гипогликемии, выраженными микро- и макрососудистыми осложнениями, тяжелой сопутствующей патологией, при длительном течении заболевания с трудностью достижения целевой гликемии, несмотря на интенсивную антигипергликемическую терапию, в том числе инсулином.

Антигипергликемические препараты можно разделить на две большие подгруппы [10, 17]:

- гипогликемические препараты, то есть способные вызвать гипогликемию (производные сульфонилмочевины (ПСМ), глиниды);
- антигипергликемические препараты, снижающие уровень глюкозы в крови до нормальных значений (бигуаниды, блокаторы α -глюкозидазы, тиазолидинионы, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины).

При выборе антидиабетических препаратов нужно учитывать не только их сахароснижающую эффективность, но и экстрагликемические эффекты (снижение факторов риска кардиоваскулярных заболеваний, благоприятные изменения массы тела, ИР и инсулинсекреторную активность), а также профиль безопасности [10, 17, 26].

Минимальным набором антигипергликемических средств, достаточным для воздействия на все известные звенья патогенеза СД 2-го типа, являются ПСМ, бигуаниды и/или инсулин, назначаемый при неэффективности последних [13, 14].

Препаратом первой линии фармакологического вмешательства при СД 2-го типа является представитель группы бигуанидов метформин, присутствующий в рекомендациях IDF с 2005 г. [14].

Препараты этой группы не стимулируют секрецию инсулина, однако в присутствии последнего увеличивают периферическую утилизацию глюкозы тканями. Основным механизмом снижения ИР под действием метформина является повышение активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. Под влиянием метформина замедляется всасывание глюкозы в пищеварительном тракте. Недавно проведенные исследования продемонстрировали способность метформина повышать уровень ГПП-1, стимулирующего секрецию инсулина за счет улучшения абсорбции глюкозы в более дистальных отделах тонкого кишечника, где в основном локализованы клетки, секретирующие ГПП-1. С повышением чувствительности периферических тканей к инсулину связывают снижение потребности в инсулине, улучшение функциональных возможностей β -клеток в связи со снижением глюкозотоксичности. Благоприятное влияние на метабо-

лизм липидов плазмы (снижение концентрации и окисления СЖК) обуславливает антиатерогенное действие метформина [3].

Бигуаниды повышают поглощение глюкозы мышечными клетками за счет активации анаэробного гликолиза, поэтому под их влиянием возрастает образование лактата и пирувата в крови. Обладая умеренным аноректическим действием, они способствуют нормализации массы тела при ожирении. Активируя фибринолиз путем снижения уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, бигуаниды снижают риск развития тромбозомболических осложнений. Антитромботическое действие метформина также включает снижение выработки молекул адгезии и фибриногена. В целом метформин снижает активацию тромбоцитов в местах повреждения сосудистой стенки [11].

В исследовании UKPDS метформин значительно лучше влиял на снижение смертности или частоту случаев сосудистых осложнений в сравнении с инсулином или ПСМ при сходных значениях HbA_{1c} [29]. Кардиопротекторное действие метформина сегодня можно объяснить массой дополнительных эффектов, направленных на улучшение состояния эндотелия, реологии крови, капиллярного кровотока [15, 31]. Эти данные дают возможность рекомендовать метформин как для лечения гипергликемии, так и для улучшения прогноза у больных с СД 2-го типа относительно сосудистых осложнений. Препарат может снизить повышенный уровень глюкозы крови (особенно натощак) вплоть до нормального уровня, но не до более низких.

Лечение метформином больных с ожирением при СД 2-го типа сопровождается снижением массы тела и меньшим количеством гипогликемических эпизодов, чем в других группах интенсивного лечения. Именно по совокупности данных факторов метформин многими авторами признается препаратом выбора для пациентов с ожирением при СД 2-го типа. Основной глюкометаболической ситуацией для его применения является тощачковая гипергликемия при нормальном постпрандиальном уровне глюкозы [6, 10, 13, 17].

При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к нему для пациентов, не имеющих избыточной массы тела, современные рекомендации предлагают в качестве первой линии лечения ПСМ. Действие ПСМ основано прежде всего на способности стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы путем связывания с рецепторами ПСМ (SUR), что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP}) и деполаризации мембран β -клеток, открытию кальциевых каналов и быстрому поступлению кальция внутрь этих клеток. Указанный процесс приводит к дегрануляции и секреции инсулина. Таким образом, активируется тот же естественный механизм, посредством которого глюкоза стимулирует секрецию инсулина [10, 17, 28].

Если модификация образа жизни и метформин или препарат из группы ПСМ не привели к достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, следующий этап заключается в комбинированном применении этих препаратов [5]. Однако такая традиционная тактика ведения больных приводит к тому, что достаточно большая часть больных с СД 2-го типа постоянно находится в состоянии неудовлетворительной компенсации. Справедливым представляется интенсивное терапевтическое воздействие как можно в более ранние сроки одновременно на несколько патогенетических звеньев, вызывающих гипергликемию. Это отражено в последних алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с СД 2-го типа, основным ориентиром которой является уро-

вень HbA_{1c} . Монотерапия метформином снижает HbA_{1c} на 1–1,5%, а комбинированное назначение метформина и ПСМ у пациентов, субкомпенсированных на фоне диеты и физических нагрузок, дает возможность вдвое увеличить эффективность лечения (снижение уровня HbA_{1c} на 1,5–2,5%).

При неэффективности монотерапии, то есть при недостижении цели, в соответствии с рекомендациями ADA и IDF после 3 мес [14, 26] и в соответствии с Российскими рекомендациями после 6 мес [33] возможно добавление второго препарата.

Поскольку бигуаниды (метформин) и ПСМ имеют различные механизмы действия, они являются оправданной комбинацией в лечении больных с СД 2-го типа с точки зрения воздействия на патогенез заболевания. В результате воздействия и на ИР, и на неадекватную секрецию инсулина комбинация этих препаратов обеспечивает адекватный гликемический контроль не только по уровню гликемии натощак, но и после приема пищи, приводя к быстрому достижению цели.

Целесообразность применения комбинированной терапии заключается и в снижении побочных действий препаратов в комбинации за счет низкой дозы (нарушения со стороны пищеварительного тракта, прибавка массы тела, гипогликемические состояния), в связи с чем улучшается качество жизни пациентов. Однако комбинированная терапия в виде приема нескольких таблеток может приводить к снижению комплаентности больных в отношении лечения. В связи с этим встал вопрос о производстве готовых комбинаций, прежде всего комбинации метформина с ПСМ, являющейся своего рода золотым стандартом пероральной антигипергликемической терапии, которая дает возможность на определенной стадии заболевания достигнуть целевых показателей компенсации углеводного обмена у большинства больных с СД 2-го типа [21].

Вариантами готовых уникальных лекарственных форм с фиксированными дозами каждого из компонентов, зарегистрированными в Украине, являются препараты «Дианорм-М» (метформин 500 мг и гликлазид 80 мг) и «Дибизид-М» (метформин 500 мг и глипизид 5 мг).

Глипизид по силе гипогликемического действия соответствует глибенкламиду, быстро и полностью абсорбируется из пищеварительного тракта. Биологический период полураспада в плазме составляет 2–4 ч, а гипогликемическое действие продолжается 6–12 ч. Препарат инактивируется в печени с образованием 4 метаболитов, не обладающих гипогликемическим действием, что обуславливает низкий риск развития гипогликемических состояний. Препарат экскретируется преимущественно с мочой (90%, около 5% — в неизменном виде), остальная часть — через пищеварительный тракт.

Глипизид усиливает инсулиновый ответ на прием пищи более выражено, чем глибенкламид. С другой стороны, глибенкламид сильнее глипизид стимулирует базальную секрецию инсулина и повышает его тощачковый уровень. Поэтому тощачковый уровень глюкозы несколько меньше на фоне приема глибенкламида, нежели эквивалентных доз глипизид. Вероятно, из-за более выраженного влияния на уровень тощачкового инсулина риск гипогликемии при применении глибенкламида больше по сравнению с глипизидом.

Гликлазид — представитель ПСМ второго поколения, помимо гипогликемического действия оказывает выраженное влияние на гематологические показатели, реологические свойства крови, систему гемостаза и микроциркуляции, в основе чего лежат разные механизмы (улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, стимуляция пред-

шественников эндотелия, угнетение адгезии моноцитов и нейтрофилов к эндотелию, угнетение окисления липопротеинов низкой плотности, участие в экспрессии нуклеарного фактора- κB и т. д.) [20, 25]. Показано статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов, значительное увеличение индекса относительной дезагрегации, увеличение гепариновой и фибринолитической активности, повышение толерантности к гепарину под влиянием гликлазида [1].

Согласно данным ряда исследований, гликлазид потенциально может обладать более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности благодаря, как было указано выше, свойству селективно связываться с А-сайтами SUR, по сравнению, например, с неселективным (АВ-сайты) глибуридом, однако это предположение требует дальнейших исследований [28, 30]. Вероятно, гликлазид (как и глипизид) является предпочтительной терапевтической опцией среди ПСМ при сочетании СД 2-го типа и ИБС [20, 25].

Одной из стратегий задержки развития вторичной недостаточности β -клеток, индуцированной глюколипотоксичностью, является применение препаратов с антиоксидантными свойствами [12]. Согласно R. Robertson, кроме традиционной «инсулиноцентрической терапии», необходимо внедрять «глюкозоцентрическую» терапию у пациентов с СД 2-го типа, которая заключается в защите панкреатических β -клеток путем уменьшения оксидантного стресса, индуцированного глюколипотоксичностью [24]. Показано, что длительное применение гликлазида защищает панкреатические β -клетки от апоптоза. Благодаря наличию аминоазабипциклооктилового кольца в химической структуре считается, что молекула гликлазида является скавенджером активных форм кислорода (АФК). Двойной эффект гликлазида — активация антиоксидантных систем и собственно свойства скавенджера АФК — могли бы объяснить наблюдения, что гликлазид, в отличие, например, от глибенкламида, эффективно протivoдействует оксидантному повреждению в разных тканях, включая эндокринную часть поджелудочной железы, эндотелий, адипоциты. Исключительная позиция гликлазида подкрепляется данными исследований с участием пациентов с СД, которые принимали ПСМ, где были показаны уникальные для гликлазида, но не для других представителей этого класса препараты, антиоксидантные эффекты, в частности угнетение окисления липопротеинов низкой плотности, повышение общей антиоксидантной активности плазмы и улучшение функционального состояния эндотелия [9, 12]. Считается, что антиоксидантные свойства гликлазида ассоциированы с его способностью уменьшать степень альбуминурии [9].

Таким образом, уникальные комбинации метформина с представителями группы ПСМ глипизид и гликлазида (Дибизид-М и Дианорм-М, Микро Лабс) могут быть использованы в лечении пациентов с СД 2-го типа уже на этапе оказания первичной медицинской помощи с учетом индивидуальных целей лечения, риска развития гипогликемических состояний, тяжести сосудистых осложнений и ожидаемой продолжительности жизни. ПСМ и бигуанид оказывают синергический эффект. Компоненты комбинаций проявляют дополнительный антигипергликемизирующий эффект без усиления побочных действий, характерных для препаратов их фармакологических групп.

Список литературы находится в редакции