

Выбор сахароснижающего препарата с позиций эффективности и безопасности: возможности сиюфора в лечении сахарного диабета 2 типа

Е.В. Бирюкова

Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается актуальной проблемой нашего времени, частота недуга непрерывно растет. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения заболевания, хронические осложнения диабета до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. К моменту диагностики СД 2 у половины пациентов уже присутствуют диабетические осложнения, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается актуальной проблемой нашего времени, частота недуга непрерывно растет. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения заболевания, хронические осложнения диабета до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов. К моменту диагностики СД 2 у половины пациентов уже присутствуют диабетические осложнения, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности.

В настоящее время для лечения СД 2 применяется широкий арсенал сахароснижающих средств (2). Однако подбор терапии остается проблемой, что в ряде случаев связано с риском гипогликемических состояний. Еще одним препятствием к эффективному лечению заболевания является и то обстоятельство, что большинство пациентов с СД 2 имеют избыточную массу; с годами она зачастую

увеличивается, особенно при применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) (4, 10, 12). К тому же ожирение, особенно его висцеральная форма, является значимым фактором риска ССЗ, и увеличивает вероятность развития осложнений СД 2 (3).

Выбор инсулинорезистентности (ИР) в качестве терапевтической мишени позволяет улучшить чувствительность к инсулину и дополнительно воздействовать на метаболические и другие нарушения (4, 5, 14). Масштабные научные исследования продемонстрировали существенную роль ИР в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также повышении риска острых макроваскулярных осложнений (рис. 1) (1, 13). Даже при нормальных показателях гликемии, ИР приводит к развитию целого ряда патологических сдвигов, включая эндотелиальную дисфункцию, типичную атерогенную дислипидемию, нарушение процесса фибринолиза.

Какие терапевтические эффекты присущи метформину и делают это средство препаратом первой линии в лечении СД 2?

В настоящее время во всех алгоритмах и рекомендациях по фармакотерапии СД 2 (РАЭ, ADA/EASD, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания, CDA, Canadian Diabetes Association и др.) метформин рассматривается как средство первой линии в лечении СД 2. Терапевтические эффекты метформина являются результатом его воздействия на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей (рис. 2) (9, 14, 15). У большинства больных СД 2 в ночные часы наблюдается избыточная продукция

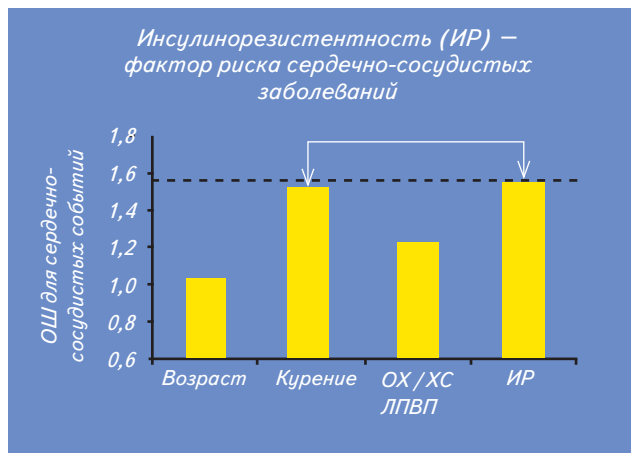


Рис. 1. Инсулинорезистентность – ведущий фактор риска развития ССЗ

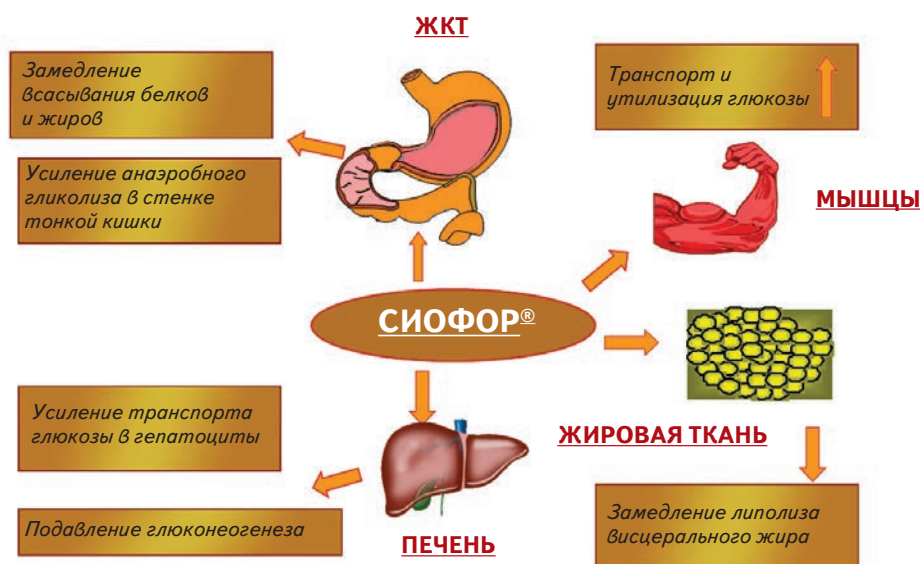


Рис. 2. Точки приложения и механизм действия метформина (Сиофор)

глюкозы печени, следствием которой является гипергликемия натощак, ухудшение чувствительности к инсулину в течение дня. Метформин снижает гепатическую продукцию глюкозы (в основном подавляя глюконеогенез), тем самым уменьшая уровень гликемии натощак на 25–30% (4, 17). Важно, что существует прямая связь между развитием ССЗ и не только постпрандиальной гипергликемией, но и гликемией натощак (рис. 3). Так, при уровне гликемии натощак, превышающем 6,1 ммоль/л, риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года повышался в 1,33 раза (6).

Кроме того, на фоне терапии метформином происходит увеличение поглощения глюкозы печенью, возрастает утилизация глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что приводит к повышению тканевой чувствительности к инсулину на 18–50% (4, 5). Под влиянием метформина происходит стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы, увеличение их количества и транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану (17, 18). Кроме того, метформин способствует уменьшению постпрандиальной гликемии, поскольку замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Благодаря всем указанным эффектам метформина происходит улучшение углеводного обмена без риска гипогликемических состояний, что является неоспоримым достоинством препарата (15). Итак, сочетанное воздействие на различные патофизиологические нарушения при СД 2 обеспечивает хороший сахароснижающий потенциал метформина (табл. 1).

СД 2 является хроническим прогрессирующим заболеванием, и ответ на неинсулиновые препараты напрямую связан с сохранением функциональной активности β – клеточного аппарата поджелудочной железы (11). С практических позиций важно, что метформин не оказывает прямых эффектов на β – клетки, более того его применение приводит к закономерному уменьшению гиперинсулинемии,

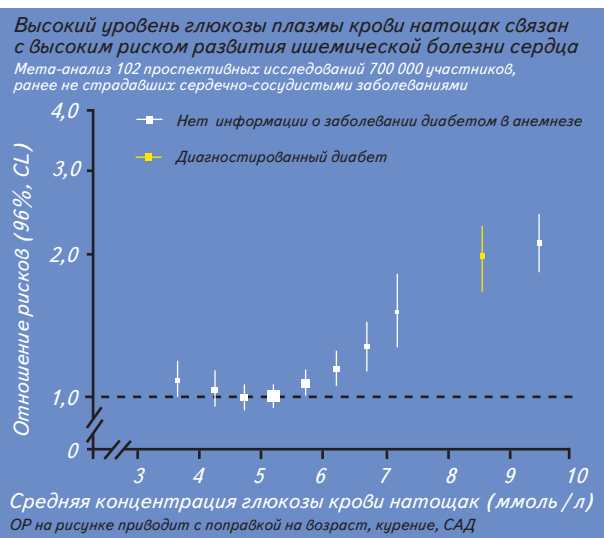


Рис. 3. Гликемия натощак и риск развития ИБС

Таблица 1. Эффекты терапии метформином на показатели углеводного обмена у больных СД 2

Показатель	
Гликемия натощак, ммоль/л	Снижение на 2,8–3,9
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Снижение на 3,0–6,0
HbA1C, %	Снижение на 1,5–2,0

что способствует сохранению секреторного потенциала β – клеток и является важным преимуществом препарата (13, 18). На фоне уменьшения ИР базальный уровень инсулина в сыворотке крови снижается в среднем на 30%.

Проблемой лечения СД 2 нередко является повышение массы тела пациентов. На фоне терапии метформином у тучных пациентов с СД 2 часто наблюдается уменьшение массы тела либо отсутствует её увеличение (2, 5). Примечательно,

что применение метформина сопровождается подавлением выработки орексигенного пептида грелина, и напротив, повышением концентрации глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), обладающего анорексигенным действием, что отчасти объясняет некоторые метаболические эффекты препарата (8).

В настоящее время СД 2 рассматривается как эквивалент наличия у больного клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что выдвигает серьезные требования к долгосрочной кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов (1, 2, 12). Оценивая эффективность метформина, традиционно обращаются к контролю гликемии, однако отдельного внимания заслуживают его положительное воздействие на липидный профиль, гемостаз и реологию крови, на эндотелиальную функцию и др., не связанное с антигипергликемическим действием (1, 9, 10) (табл. 2).

Таблица 2. Кардиопротективные эффекты метформина.

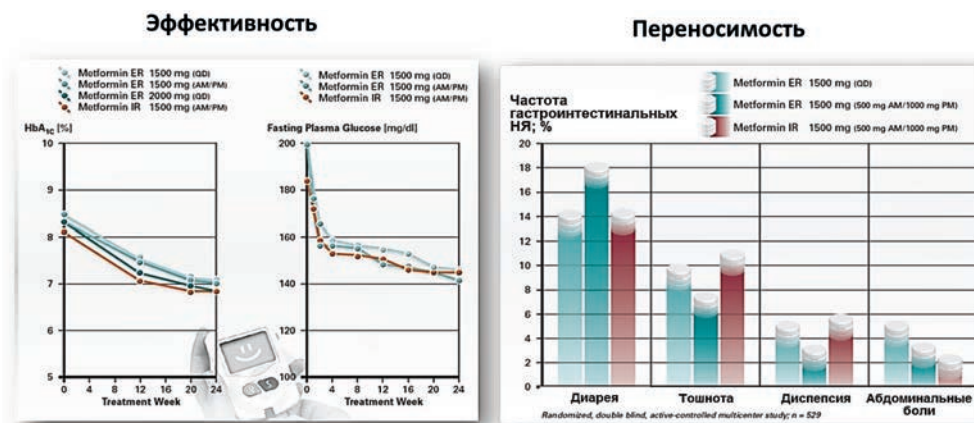
Снижение гипергликемии
Улучшение диастолической функции миокарда
Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов (10–20%)
Снижение уровня холестерина ЛПОНП (10%)
Снижение уровня холестерина ЛПНП (10%)
Повышение уровня холестерина ЛПВП (10–20%)
Подавление окислительного стресса
Снижение пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов
Улучшение релаксации сосудов
Усиление капиллярного кровотока
Снижение проницаемости сосудов, неоангиогенеза
Подавление активности ингибитора активатора плазминогена-1
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена
Снижение агрегации и адгезии тромбоцитов

Хорошая иллюстрация сказанного – это результаты UKPDS, касающиеся общих и сердечно-сосудистых исходов. Вспомним, что лечение метформином в течение 12 лет по сравнению с терапией ПСМ и инсулином в большей степени улучшало прогноз больных СД 2, снижая на 32% риск развития любых осложнений СД, на 36% – риск смерти по любой причине, а риск смерти, связанной с осложнениями СД и риск инфаркта миокарда – на 42 и 39% соответственно (19).

Примерно половина пациентов с СД 2 имеют нарушения липидного обмена. В клиническом плане важны эффекты метформина, направленные на уменьшение липотоксичности. В целом лечение метформином сопровождается благоприятными изменениями в липидном профиле крови: снижением концентрации триглицеридов на 10–20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10–20% (1, 14, 15).

В сравнительном исследовании *Schwartz S. и со-авт.* (16) наряду с сахароснижающей эффективностью и безопасностью оценивали динамику показателей липидного профиля крови при применении лекарственных форм метформина с быстрым высвобождением (500 мг утром и 1000 мг вечером) и медленным высвобождением, назначенных в следующих дозах и режимах: 1500 мг/сут., 1500 мг/сут., разделенных на 2 приема – 500 мг утром и 1000 мг вечером и 2000 мг/сут.) у пациентов с СД 2. При анализе динамики показателей углеводного обмена можно отметить, что уже через 1 мес. средний уровень глюкозы натощак достоверно снизился во всех группах, при этом более выраженное снижение показателя наблюдалось через 8 мес. лечения (рис. 4). Достигнутый уровень гликемии натощак сохранялся до конца исследования; достоверные различия на всех этапах исследования между группами отсутствовали. Результаты по снижению HbA1c были сопоставимы в группах терапии, получавших метформина быстрого и медленного высвобождением в одинаковой

Метформин пролонгированного высвобождения (ER) в сравнении с обычной формой (IR)



Эффективность и переносимость сопоставимы

Рис. 4. Эффективность и безопасность различных лекарственных форм метформина

дозе. Несколько большее снижение HbA1c к концу исследования было отмечено в группе терапии, получавшей 2000 мг/сут метформина медленного высвобождения.

К концу исследования только в группе, получавшей метформин с медленным высвобождением, наблюдалась тенденция к росту уровня триглицеридов, что было отмечено и в другом исследовании (7). По мнению авторов, прием метформина быстрого высвобождения с едой положительно воздействует на постпрандиальную гипертриглицеридемию и увеличенный поток СЖК (результат повышения циркулирующих липидов за счет жиров пищи), подобный эффект не свойственен форме с медленным высвобождением. Конечно, данные этого исследования тяжело экстраполировать на длительный период лечения препаратом у пациентов с СД 2, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Подавляя повышенную адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, липоидоз, метформин влияет на пусковые механизмы развития атеросклеротического поражения. Примечательно, что метформин снижает экспрессию рецепторов, которые вовлечены в процессы внутриклеточного накопления липидов (1, 5, 10). Кроме того, под влиянием метформина ускоряется катаболизм ЛПНП, что способствует их конверсии в ЛПВП, снижается аккумуляция эфиров холестерина в аорте. Наряду с этим метформин уменьшает пролиферацию ГМК сосудов, подавляет процессы дифференциации моноцитов в макрофаги, активно секретирующие проатерогенные факторы, уменьшает экспрессию на поверхности эндотелия таких молекул адгезии, как внутриклеточная молекула адгезии 1, сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 и E-селектин (5, 9, 14).

Не последнюю роль в кардиоваскулярных эффектах метформина играет влияние препарата на систему гемостаза и реологию крови (4). Результаты исследований свидетельствуют об улучшении процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня и активности ингибитора активатора плазминогена, инактивирующего тканевый активатор плазминогена (43).

Лечение метформином (например, препаратом Сиофор®) обычно инициируют с 500–850 мг, принимаемых во время ужина или на ночь. Во избежание нежелательных явлений метформина (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический вкус во рту) необходима постепенная титрация дозы препарата, которую следует постепенно увеличивать на 500–850 мг

каждую 1–2 недели. При правильном назначении метформин вызывает мало побочных эффектов. Максимальная целесообразная доза составляет 2500 мг/сут. в режиме 2–3 приемов, назначение больших доз препарата не приводит к дальнейшему улучшению гликемического контроля, и может сопровождаться увеличением частоты побочных гастроинтестинальных эффектов. Так, в уже цитируемом выше исследовании *Schwartz S. и соавт.* (16) частота побочных эффектов со стороны ЖКТ, за исключением тошноты, лекарственных форм метформина с быстрым высвобождением и медленным высвобождением была невысока и сопоставима.

Стоит еще раз отметить, что риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина β -клетками.

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушения функций почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин.), острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств), состояния гипоксии любой природы, декомпенсация СД, а также злоупотребление алкоголем.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что метформин снижает HbA1c на 0,6–2,4% (2, 5, 11). Такая вариабельность степени снижения гликемии связана с исходным уровнем гликемии до инициации лечения метформином. Отсутствие достижения целевого уровня HbA1c на фоне монотерапии метформином свидетельствует о значительном нарушении секреторной активности β -клеток. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина с сахароснижающим препаратом иного механизма действия. При комбинированной терапии метформин назначают с сульфонилмочевинной, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами ГПП-1, ингибиторами ДПП-4, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии (13, 14). Отдельно следует отметить, что эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина, при таком варианте значительно улучшается чувствительность тканей к инсулину, как результат, суточная доза инсулина снижается в среднем на 17–30%, уменьшается риск гипогликемий, не увеличивается риск прибавки массы тела. (14, 15)

Список литературы

1. Abbasi F, Chu J.W., McLaughlin T. et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2004;53(2):159–164.
2. Aijan R.A., Grant .P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):147-158.
3. Alexopoulos N, Katriotis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-112
4. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574–579.
5. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S.. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *AMS* 2012; 8(5):907-17.
6. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
7. Fujioka K, Brazg RL, Raz I., et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:28–39
8. Gagnon J., Sheppard E., Anin Y.i. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells. *Diab., Obes and Metab* 2012; 153(8):3646-356
9. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6545–6552.
10. Isoda K., Young J.L., Zirik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear Factor- κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (3): 611–617.
11. Malesker M.A. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(2):193–206.
12. Meier M., Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:859-871.
13. Ouslimani N., Mahrouf M., Peynet J. et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1. *Metabolism* 2007; 56 (3): 308–313.
14. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. *Vasc Dis Res* 2008;5:157–167
15. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):179-90
16. Schwartz S et al., Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *DiabetesCare*. 2006; 29:759-764
17. Viollet B., Guigas B, Garcia N.S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122(6): 253–270.
18. Viollet Bю, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol* 2013;74(2):123-9.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*. 1998;352:854–8

14 февраля 2014

Конференция Диабет 2014: проблемы и решения.

Председатель конференции:

Ашот Мусаелович Мкртумян: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

В программе:

Доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 [495] 592-06-59, +7 [916] 567-35-29.

Начало конференции в 9.00.

Участие бесплатное.

EEC Medical
Educational Event Coordinator