Современные подходы к антигипергликемической терапии при сахарном диабете 2 типа

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным эндокринным заболеванием и основной частью работы эндокринологов. Поэтому неудивительно, что проблеме СД уделяется наибольшее внимание на эндокринологических форумах любого уровня. Не стала исключением и 59-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», проходившая 4-5 июня в г. Харькове, в рамках которой прозвучало большое количество докладов, посвященных диабету. Основные принципы диагностики и лечения СД 2 типа участникам конференции напомнила доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Ирина Николаевна Кондрацкая.

Докладчик отметила, что в настоящее время во всем мире отмечается неинфекционная эпидемия СД. В Украине зарегистрировано примерно 1,3 млн больных СД, однако этот показатель, по-видимому, существенно ниже реальной распространенности в связи с гиподиагностикой заболевания.

Поскольку СД 2 типа может длительное время протекать бессимптомно, проблема его несвоевременной диагностики актуальна во всем мире, в том числе в экономически развитых странах. Согласно оценкам экспертов в европейских странах заболевание еще не диагностировано у 38% лиц с диабетом, на Среднем Востоке – у 53%, в Северной Америке – у 29%, в мире в целом – у 50%. Есть основания полагать, что в Украине ситуация еще сложнее, поскольку согласно официальным данным СД в нашей стране болеет около 3% населения, а среднемировой показатель достигает 8%.

В связи с длительно бессимптомным течением СД 2 типа для его своевременной диагностики необходимо проводить активный скрининг в группах риска. Факторами риска являются: семейный анамнез (родственники первого звена с СД 2 типа), ожирение (андроидный тип), артериальная гипертензия или макрососудистые заболевания, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, рождение ребенка с массой тела более 4 кг при рождении или с аномалиями развития и др.

Диагноз СД 2 типа может быть поставлен при наличии как минимум одного из нижеперечисленных критериев:

- гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) >6,5% или
- уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак ≥7 ммоль/л или
- уровень глюкозы в плазме венозной крови ≥11,1 ммоль/л спустя 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы или
- случайно выявленная концентрация глюкозы в крови ≥11,1 ммоль/л при наличии классических клинических симптомов СД.

Поскольку доказана высокая эффективность мероприятий по модификации образа жизни в профилактике СД 2 типа у лиц с предиабетом, важно своевременно выявлять и это состояние. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) нарушение толерантности к глюкозе (предиабет) диагностируют при уровне глюкозы в плазме венозной крови натощак >5,5 ммоль/л и <7 ммоль/л, или >7,8 ммоль/л и <11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы.

Современные подходы к лечению СД 2 типа основаны на представлениях о механизмах его развития. Известно, что это заболевание с многофакторным патогенезом, ключевыми звеньями которого являются инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и инкретиновый дефект. В начале заболевания превалирует инсулинорезистентность, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией. На этом этапе достаточно эффективными являются мероприятия по модификации образа жизни и использование препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность, в первую очередь – метформина. Со временем под влиянием глюкозо- и липотоксичности наблюдается прогрессирующее снижение функции β-клеток и возникает необходимость в назначении препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, а позже – и заместительной инсулинотерапии. Однако важно подчеркнуть, что инсулинорезистентность сохраняет свою роль основополагающего патофизиологического нарушения на всех этапах развития заболевания, соответственно, сохраняется целесообразность ее коррекции с помощью метформина.

Согласно большинству международных и национальных рекомендаций метформин является базовым препаратом в лечении СД 2 типа. Именно с него (при отсутствии противопоказаний) начинают лечение, по мере необходимости добавляя другие препараты. Назначение метформина целесообразно на любой стадии заболевания, если по какой-либо иной причине помимо наличия противопоказаний он не применялся ранее. Это касается и пациентов, получающих инсулин, поскольку метформин улучшает чувствительность как к эндогенному, так и экзогенному гормону и позволяет уменьшить его дозу.

Сахароснижающее действие метформина реализуется посредством нескольких механизмов: снижения продукции глюкозы клетками печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза, улучшения чувствительности к инсулину периферических тканей, замедления всасывания глюкозы в кишечнике посредством активации анаэробного гликолиза.

Метформин наряду с производными сульфонилмочевины является одним из наиболее мощных сахароснижающих средств. Так, при монотерапии метформином уровень гликемии натощак и после еды снижается в среднем на 2-3 ммоль/л, а уровень HbA_{1c} – на 1,5-2%.

Помимо высокой сахароснижающей активности метформин имеет ряд дополнительных клинически значимых преимуществ. Так, его применение помогает многим пациентам стабилизировать массу тела, а ведь, как известно, проблема ожирения крайне актуальна для больных СД 2 типа. Обусловлен этот эффект тем, что метформин обладает мягким анорексигенным эффектом, позволяющим соблюдать диету.

Особого внимания заслуживают кардио- и вазопротекторные свойства метформина. Известно, что метформин оказывает положительное влияние на функцию эндотелия и способен корригировать имеющуюся у больных СД 2 типа эндотелиальную дисфункцию. Метформин позитивно действует на соотношение воспалительных и противовоспалительных факторов в плазме крови, а также на ряд показателей системы гемостаза, в частности, уменьшает содержание тканевого ингибитора активатора плазминогена 1, что ведет к уменьшению протромботического потенциала крови.

Метформин является не только высокоэффективным, но и безопасным препаратом. Прежде всего, следует отметить, что на фоне приема метформина не происходит дополнительного выброса эндогенного инсулина, а только улучшается его действие, поэтому прием данного препарата ассоциируется с низким риском гипогликемии.

Лактатацидоз, которого еще недавно опасались врачи, назначая метформин, в действительности крайне редко развивается при применении данного препарата. Его частота составляет примерно 1 случай на 100 тыс. пролеченных пациентов и стремится к нулю при использовании метформина с учетом противопоказаний:

- тяжелое нарушение функции почек (уровень креатинина >150 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м^2);
- тяжелое нарушение функции печени (повышение уровня печеночных ферментов в 2,5-3 раза и выше);
- сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка <40%);
- алкоголизм;
- состояния, сопровождающиеся дегидратацией и гипоксией (кетоацидоз, инфаркт миокарда и т.д.);
- проведение радиойодконтрастных исследований.

Для минимизации гастроинтестинальных побочных эффектов, которые могут наблюдаться у части больных, важно постепенно титровать дозу метформина. Рекомендуется начинать лечение с приема 500 мг препарата 1-2 раза в сутки во время еды. Через 5-7 дней при отсутствии желудочно-кишечных

нежелательных явлений необходимо увеличить дозу до 850 мг 2 раза в сутки и далее, в зависимости от показателей гликемии, – до 1000 мг 2 раза в сутки. У большинства пациентов эффективной является суточная доза метформина 2000 мг.

Если в течение 3 месяцев монотерапии удается снизить уровень HbA_{1c} на 0,5-1,5% или достигнуть индивидуальной цели лечения – рекомендуется продолжить стартовую терапию. Если индивидуальная цель не достигнута, необходимо к метформину добавить другой препарат – производное сульфонилмочевины или ингибитор дипептидилпептидазы-4, или агонист глюкагоноподобного пептида 1, или тиазолидиндионы, или ингибиторы натрийзависимых ко транспортеров глюкозы. В связи с прогрессирующим характером заболевания необходимость в комбинированной терапии рано или поздно возникает у большинства пациентов с СД 2 типа, в том числе у тех, у которых ранее удавалось удерживать контроль заболевания с помощью монотерапии. А в ряде случаев комбинированная терапия необходима и в самом начале. В первую очередь, речь идет о пациентах с исходно выраженной декомпенсацией заболевания. Так, у больных с уровнем HbA_{1c} более 9% не стоит рассчитывать на достижение контроля заболевания с помощью монотерапии, поскольку даже самые мощные сахароснижающие средства – метформин и производные сульфонилмочевины – в монотерапии позволяют снизить HbA_{1c} в среднем на 1,5-2%.

Выбор препарата второй линии современные клинические руководства оставляют на усмотрение врача в зависимости от особенностей клинической ситуации – финансовых возможностей пациента или страховки, возраста, наличия ожирения или сопутствующей патологии, риска гипогликемии и т.д. Чаще всего врачи в дополнение к метформину назначают производные сульфонилмочевины, поскольку эти препараты не только обладают выраженным сахароснижающим действием, но и доступны широкому кругу пациентов. К тому же, комбинация метформина и препарата сульфонилмочевины позволяет наиболее эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина.

Из производных сульфонилмочевины предпочтение следует отдавать препаратам новой генерации, характеризующимся более низким риском гипогликемии, с которой, как известно, связывают не только нарушение качества жизни больных, но и повышение смертности.

Одним из современных препаратов сульфонилмочевины является глимепирид. Он обладает комплексным механизмом действия, благодаря чему характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Так, главным механизмом действия глимепирида является усиление секреции и высвобождения инсулина β-клетками поджелудочной железы. Дополнительный механизм действия заключается в усилении захвата глюкозы клетками мышечной и жировой ткани вследствие увеличения количества молекул-переносчиков глюкозы.

Кроме того, глимепирид имеет ряд благоприятных плейотропных эффектов. Например, установлено, что глимепирид способствует сохранению эффекта ишемического прекондиционирования. Это адаптивный феномен, возникающий после одного или нескольких коротких эпизодов ишемии и реперфузии, заключающийся в повышении устойчивости миокарда к повреждающему действию более длительных эпизодов ишемии и реперфузии. Благоприятные эффекты этого феномена заключаются в уменьшении размера инфаркта при его развитии и/или снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена могла бы привести к гораздо более серьезным последствиям или даже летальному исходу. Наличие СД негативным образом сказывается на адаптации миокарда к ухудшению кровоснабжения, а применение глимепирида позволяет в значительной степени сохранить феномен ишемического прекондиционирования у больных СД 2 типа.

Установлено также, что глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А2, который способствует агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он оказывает антитромботическое действие, снижая риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений при СД. По сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины глимепирид обладает более выраженными свойствами ингибитора АТФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов.

Еще одним преимуществом глимепирида является способность снижать уровень липидов в крови и уменьшать их перекисное окисление, а также повышать продукцию оксида азота эндотелиоцитами. Это обеспечивает антиатерогенное действие препарата.

У больных СД 2 типа глимепирид обеспечивает надлежащий метаболический контроль на протяжении 24 часов при приеме препарата 1 раз в сутки. При этом физиологическая реакция на острые физические нагрузки, то есть уменьшение секреции инсулина, сохраняется.

Докладчик подчеркнула, что СД 2 типа является хроническим и неизлечимым на сегодня заболеванием, которое требует пожизненной терапии. Поэтому, как и в случае любого другого хронического заболевания, очень важна высокая приверженность пациентов к терапии. Она во многом зависит от эффективности, переносимости препарата и удобства его применения, однако в сложившихся сегодня в нашей стране социально-экономических условиях особую актуальность приобретает финансовая сторона вопроса. Врачу необходимо убедиться в том, что назначенные препараты доступны пациенту и что он не откажется от лечения только потому, что не сможет регулярно приобретать необходимые лекарственные средства. В настоящее время препараты Мефармил и Димарил, которые представляет производитель ПАО «Киевмедпрепарат» (ПАО «Киевмедпрепарат», как и ПАО «Галичфарм», входят в состав Корпорации «Артериум»), можно отнести к ряду генерических лекарственных средств, сочетающих в себе два компонента успеха – оптимальное соотношение цены и качества. Мефармил и Димарил представлены в необходимой линейке дозировок (Мефармил 500, 850 и 1000 мг; Димарил 2, 3 и 4 мг), что обеспечивает удобство и гибкость сахароснижающей терапии.

Основной целью сахароснижающей терапии при СД 2 типа является снижение риска развития и прогрессирования хронических диабетических осложнений, для чего необходимо достичь и поддерживать целевые метаболические и гемодинамические показатели. Согласно современным рекомендациям целевыми показателями контроля СД 2 типа являются:

- уровень HbA_{1c} <7,0%;
- гликемия натощак 4,4-7,2 ммоль/л;
- постпрандиальная гликемия <10 ммоль/л;
- уровень артериального давления – менее 140/80-90 мм рт. ст.

В завершение своего выступления докладчик продемонстрировала основные принципы лечения СД 2 типа на примере двух клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка И. в возрасте 34 лет имеет индекс массы тела (ИМТ) 34,5 кг/м^2 и окружность живота 105 см, что относит ее к группе риска развития СД 2 типа.

Проведены лабораторные исследования и получены такие результаты:

- гликемический профиль: 7,2-10,4-9,8-11,3 ммоль/л;
- HbA_{1c} – 7,5%;
- АЛТ – 0,38 ед./л;
- АСТ – 0,34 ед./л;
- креатинин – 0,08 ммоль/л;
- расчетная СКФ – 83 мл/мин/1,73 м^2.

Таким образом, у этой молодой пациентки диагностирован СД 2 типа, в связи с чем назначено следующее лечение:

- Мефармил 500 мг 2 раза в сутки утром и вечером во время еды.

Также пациентке были даны рекомендации по модификации образа жизни.

Через 3 месяца лечения уровень HbA_{1c} составил 6,8%.

Назначенное лечение позволило быстро добиться контроля гликемии. Пациентке было рекомендовано продолжать сахароснижающую терапию по выбранной схеме и контроль HbA_{1c} через 6 мес.

Клинический случай 2

Мужчина 56 лет со впервые выявленным СД 2 типа. ИМТ – 34,5 кг/м^2.

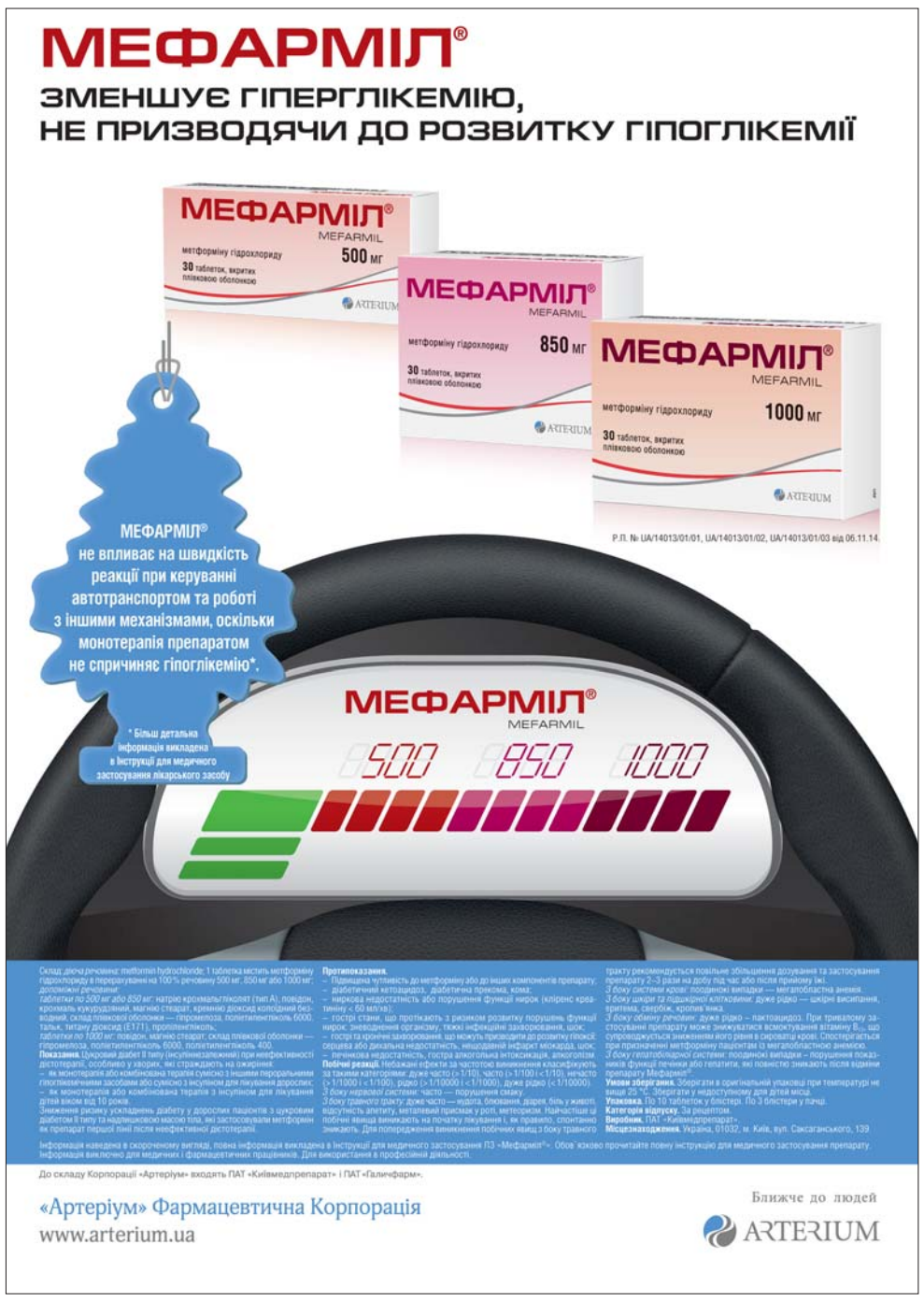
Результаты лабораторных исследований:

- гликемический профиль: 10,0-11,6-11,8-12,4 ммоль/л;
- HbA_{1c} – 8,7%;
- АЛТ – 0,43 ед./л;
- АСТ – 0,38 ед./л.

В связи с тем, что у пациента наблюдалась значительная декомпенсация, было принято решение начать лечение с комбинации двух сахароснижающих средств. Пациенту были назначены:

- Мефармил 1000 мг 2 раза в сутки во время еды (обед-ужин) +
- Димарил 2 мг утром.

Через 3 месяца уровень HbA_{1c} значительно снизился – до 7,8%, однако это не являлось достаточным для данного пациента.

Поэтому врач принял решение увеличить дозу Димарила до 3 мг утром и провести повторный контроль уровня HbA_{1c} через 3 мес.

Подготовила ***Наталья Мищенко***