

Л.К. Соколова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

Сахароснижуюча терапія у больних сахарним діабетом 2 типу. Метформин пролонгированного высвобождения

В последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонная тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2 типа. Ведущей причиной смерти таких пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). На долю поражений сердечно-сосудистой системы приходится около 65-75% всех случаев смерти от СД 2 типа. В исследованиях последних лет было убедительно доказано, что заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом в 2-6 раз выше у больных СД по сравнению с аналогичными показателями в общей популяции, причем подобное соотношение отмечается во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин [1-3].

Установлено, что СД сам по себе является фактором риска развития ИМ, сопоставимым по значению с диагностированной ишемической болезнью сердца. Так, S.M. Haffner et al. [2] выявили, что риск развития ИМ в течение семи лет составил 3,5% у людей, не болеющих СД и не имеющих ИМ в анамнезе; 18,8% — у перенесших ИМ, но не болеющих СД; 20,2% — у больных СД (без указаний на поражение коронарных сосудов в прошлом) и 45% — у лиц с наличием СД и ИМ в анамнезе. Эти данные позволяют рассматривать всех больных СД как группу высокого риска развития ССЗ. Согласно рекомендациям АТР III (2001) СД представляет собой эквивалент ишемической болезни сердца.

Естественно, что одной из важнейших задач современной диабетологии является разработка методов эффективной профилактики СД и предупреждения осложнений болезни. К настоящему времени в результате проведения крупных эпидемиологических исследований было показано, что хроническая гипергликемия, которая является основным проявлением СД, представляет собой самостоятельный и независимый фактор развития и прогрессирования сосудистых осложнений диабета. Имеется множество доказательств того, что достижение гликемии, близкой к норме, является благоприятным фактором с точки зрения снижения риска возникновения ССЗ у больных СД. Целевые уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), рекомендуемые для большинства больных СД, приведены в таблице.

Достижение целевых показателей гликемии возможно при индивидуальном подборе терапии с учетом риска развития гипогликемии и других побочных эффектов медикаментозного лечения. В медикаментозном лечении СД 2 типа основное место занимают пероральные гипогликемизирующие средства.

Группы пероральных сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения СД 2 типа:

1. Секретогены инсулина короткого действия (глиниды)
2. Производные сульфонилмочевины
3. Бигуаниды
4. Глитазоны (тиазолидиндионы)
5. Ингибиторы α -гликозидазы (средства, влияющие на снижение абсорбции углеводов в ЖКТ)
6. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1
7. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Наиболее известным, давно используемым в клинической практике представителем группы препаратов, устраняющих инсулинорезистентность, является метформин. История применения бигуанидов началась еще в Средние века, когда для лечения сахарного диабета использовали растение Galega officinalis (французская лилия). В начале XIX века из этого растения был выделен алкалоид галегин (изоамиленгуанидин), но в чистом виде он оказался очень токсичным. В 1918-1920 гг. были разработаны первые лекарственные средства — производные гуанидина — бигуаниды. Впоследствии благодаря открытию инсулина попытки лечить СД бигуанидами отошли на второй план. Бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) были введены в клиническую практику только в 1957-1958 гг. вслед за производными сульфонилмочевины I генерации. Однако судьба этих трех препаратов оказалась разной. Вследствие наиболее выраженного сахароснижающего действия фенформин более широко по сравнению с другими бигуанидами применяли для лечения СД 2 типа. К 1974-1975 гг. были опубликованы результаты наблюдений о развитии лактатацидоза у больных, получавших лечение бигуанидами. На основании данных, свидетельствующих о связи лактатацидоза с приемом фенформина, FDA США (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами) с 1976 г. запретила использование бигуанидов в клинической практике. Аналогичное решение было принято и в Канаде.

Буформин, обладающий относительно слабым гипогликемическим действием и потенциальной опасностью развития лактатацидоза, также был снят с производства.

После прекращения использования в клинических целях буформина и фенформина метформин остался единственным препаратом данной группы в лечении СД 2 типа. Безопасность метформина в сравнении с другими бигуанидами объясняется иной химической структурой, снижающей блокирование переноса электронов через мембраны клеток и уменьшающей риск развития лактатацидоза.

Механизм действия бигуанидов достаточно подробно изучен, а за годы клинической практики получены неоспоримые доказательства эффективности метформина в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Метформин — единственное сахароснижающее средство из применявшихся в UKPDS, для которого доказано позитивное воздействие на прогноз и снижение риска развития макрососудистых осложнений.

В группе лиц, получавших метформин, отмечено снижение риска развития инфаркта миокарда на 39% и общей смертности на 42% по сравнению с теми, кому была назначена диетотерапия. Интересным является тот факт, что показатели гликемии при приеме метформина, препаратов сульфонилмочевины и инсулина были сходными [4].

В настоящее время в клинических рекомендациях наиболее влиятельных международных организаций по изучению СД — Международной диабетической федерации (IDF), Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) — метформин является первой ступенью в фармакотерапии СД 2 типа [5, 6]. В дополненных и переработанных клинических рекомендациях IDF 2009 года во всех без исключения разделах (высокопрофессиональная, стандартная и минимальная медицинская помощь при СД 2 типа) указывается, что «фармакотерапия СД 2 типа должна начинаться с метформина, увеличенные дозы на 500 мг для уменьшения желудочно-кишечных расстройств проводится еженедельно, основным параметром контроля безопасности является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (с осторожностью при клиренсе креатинина <60 мл/мин/1,72 м²)». При неэффективности монотерапии метформином наиболее приемлемыми считаются комбинации метформина



Л.К. Соколова

с препаратами сульфонилмочевины или с глитазонами. Сходные рекомендации по целесообразности использования метформина даются и в разделах по инсулинотерапии вне зависимости от вида назначаемых препаратов инсулина [5].

Действие метформина на углеводный обмен представлено несколькими механизмами, напрямую не влияющими на выделение инсулина бета-клетками [7, 8]. Основное действие метформина можно определить как антигипергликемическое, а не сахароснижающее. Метформин подавляет продукцию глюкозы печенью (преимущественно за счет подавления глюконеогенеза и, в меньшей степени, гликогенолиза). Поскольку печеночный синтез глюкозы у больных с СД 2 типа усилен примерно в 2-3 раза по сравнению со здоровыми людьми, метформин является единственным пероральным сахароснижающим средством, способствующим нормализации уровня гликемии натощак.

Кроме того, метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. В инсулинчувствительных тканях (печень, мышцы, жировая ткань) препарат улучшает транспорт глюкозы путем повышения активности тирозинкиназы в инсулиновых рецепторах, а также улучшает транспорт глюкозы белками-переносчиками — GLUT-1 в плазматической мембране и GLUT-4 во внутриклеточных мембранах.

Препарат обладает слабым анорексигенным эффектом, обусловленным прямым контактом препарата со слизистой желудочно-кишечного тракта. Снижение аппетита приводит к уменьшению поступления глюкозы с пищей, постепенному снижению массы тела и в конечном итоге — уменьшению инсулинорезистентности. Также метформин замедляет скорость всасывания углеводов в кишечнике, что приводит к снижению постпрандиальной гликемии. Считается, что это связано с уменьшением моторики тонкой кишки и скорости опорожнения желудка. В настоящее время доказано, что постпрандиальная гипергликемия является важным фактором риска развития сосудистых осложнений при СД 2 типа и подлежит не менее строгому контролю, чем гликемия натощак.

Еще одним важным действием метформина является его положительное влияние на систему гемостаза. В последние годы установлено, что под влиянием метформина повышается фибринолиз, который снижен у больных СД 2 типа и является дополнительным

Продолжение на стр. 8.

Таблица. Целевые уровни гликемии и HbA_{1c} для больных СД

Организация	HbA _{1c} , %	Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л (мг/дл)	Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л (мг/дл)
Американская диабетическая ассоциация (ADA)	<7	<6,7 (120)	Нет данных
Международная диабетическая федерация (IDF)	≤6,5	≤6,0 (108)	≤7,5 (135)
Американская коллегия эндокринологии (AACE)	≤6,5	<6,0 (108)	≤7,8 (140)

Л.К. Соколова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

Сахароснижуюча терапія у больних сахарним діабетом 2 типу. Метформин пролонгованого высвобождения

Продолжение. Начало на стр. 7.

фактором прогрессирования сосудистых осложнений. Препарат ускоряет тромболитическую активность фибриногена и повышает фибринолитическую активность, увеличивает концентрацию тканевого активатора плазминогена и подавляет активность ингибитора активатора плазминогена. Доказано также снижение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и замедление скорости атерогенеза у животных под воздействием метформина [9].

Еще одной важной особенностью этого препарата является отсутствие риска возникновения гипогликемических состояний, так как метформин не оказывает прямого стимулирующего действия на бета-клетки поджелудочной железы.

В среднем монотерапия метформином позволяет снизить уровень HbA_{1c} на 1,5% по сравнению с исходным уровнем. А выполнение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни при приеме эффективных доз метформина позволяет достичь дополнительного снижения уровня HbA_{1c} до 2%.

Основные ограничения к применению метформина: почечная недостаточность, печеночная недостаточность (увеличение уровня печеночных ферментов в 3 раза, цирроз печени), алкоголизм, тканевая гипоксия (сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 40%, дыхательная недостаточность). Как и препараты сульфаниламидов, бигуаниды подлежат отмене при беременности и лактации. Метформин в целом хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов, а риск развития лактацидоза составляет менее 3 случаев на 100 тыс. больных.

Основной проблемой переносимости метформина являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются приблизительно у 20-30% пациентов. Несмотря на то что эти побочные эффекты обычно проходят в течение 2 недель лечения или при снижении дозы метформина, у некоторых больных они могут быть серьезным барьером для успешной терапии. Вторым моментом, ограничивающим применение метформина, является необходимость его использования несколько раз в день.

! Известно, что оптимальная суточная доза метформина для контроля уровня гликемии составляет 2000 мг.

Такой дозы можно достичь при приеме его 2-3 раза в день. Ряд противодиабетических средств, таких как тиазолидиноны, глимепирид и ретардные формы других производных сульфаниламидов, принимаются однократно. Лекарственная форма метформина, которую было бы возможно принимать однократно в сутки, была бы более удобной и для врачей, и для пациентов, особенно на фоне того, что препараты, которые принимаются раз в день, становятся общепринятой нормой.

Таким образом, действительно имеется потребность в лекарственной форме метформина с лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и с возможностью однократного приема. Глюкофаж[®] XR был разработан специально для решения этих задач.

Таблетка Глюкофаж[®] XR состоит из уникальной двухслойной гелевой системы GelShield[®]. Поверхностный сплошной слой не содержит метформин и окружает внутренние частицы, состоящие из другого полимера, содержащие метформина гидрохлорид в дозе 500 мг в каждой таблетке. Улучшение терапевтического профиля препарата Глюкофаж[®] XR, возможно, связано с использованием в таблетках диффузионной системы GelShield[®]. Для Глюкофажа[®] XR характерно постепенное высвобождение действующего вещества из таблетки, что предотвращает пиковые колебания концентрации метформина в плазме крови, свойственные препаратам метформина быстрого высвобождения. Полагают, что постоянные колебания концентрации метформина в плазме крови у некоторых пациентов вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, предотвращение колебаний концентрации метформина в плазме крови, возможно, является причиной улучшения переносимости препарата.

Кроме того, такие хорошо известные свойства Глюкофажа[®], как отсутствие увеличения массы тела и благоприятное влияние на липидный обмен, в равной степени присущи и Глюкофажу[®] XR. Таким образом, по соотношению между эффективностью и безопасностью Глюкофаж[®] XR превосходит традиционные формы метформина.

! Глюкофаж[®] XR обладает такой же антигипергликемической активностью, как обычная форма метформина, а пролонгированная форма высвобождения позволяет улучшить профиль его переносимости и делает терапию препаратом Глюкофаж[®] XR более удобной как для врачей, так и для пациентов.

Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G.G.M., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
2. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
3. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
4. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
5. <http://www.IDF.org>
6. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. 2008; 31: 1-11.
7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effect // *Diabetes Rev*. 1998; 6: 89-131.
8. Bailey C., Campbell W. Metformin – The Gold Standard // *A Scientific Handbook*, 2007.
9. Mampuru J.C., Wiernsperger N.F., Reiner G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6571-6576.

Детская эндокринология в Украине: проблемы, достижения, задачи на будущее

В тематических номерах нашей газеты мы традиционно представляем не только статьи по диагностике и лечению отдельных заболеваний, результаты последних исследований и репортажи с научно-практических мероприятий, но и интервью с ведущими специалистами о наиболее актуальных проблемах и достижениях той или иной отрасли отечественной медицины. О том, чем живет сегодня детская эндокринология в Украине, мы беседуем с главным детским эндокринологом Министерства здравоохранения Украины, президентом Ассоциации детских эндокринологов Украины, заведующей отделом детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, кандидатом медицинских наук Натальей Борисовной Зелинской.

— Что представляет собой сегодня детская эндокринологическая служба в Украине?

— Детская эндокринологическая служба нашей страны в первую очередь представлена детскими эндокринологами, которые работают в эндокринологических диспансерах, областных детских больницах и лечебных учреждениях крупных районных центров. В настоящее время специализированную эндокринологическую помощь детям в лечебно-профилактических учреждениях МЗ Украины оказывают 245 детских эндокринологов, которые по специальным вопросам подчиняются главному внештатному специалисту МЗ Украины по специальности «детская эндокринология», а тот, в свою очередь, — директору Департамента материнства, детства и санаторного обеспечения МЗ Украины. Нельзя не отметить, что количество детских эндокринологов пока еще остается недостаточным (приблизительно 3 врача на 100 тыс. детей в возрасте 0-17 лет).

Что касается научно-исследовательской работы в области детской эндокринологии, то успешно работают отделы детской эндокринологии в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины и двух институтах НАМН Украины — ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко» (г. Киев) и ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» (г. Харьков).

Организационно-методическим центром детской эндокринологической службы, как и многих других педиатрических специальностей, сегодня является Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», на базе эндокринологического отделения которой функционирует отдел детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины.

В клинику детской эндокринологии НДСБ «ОХМАТДЕТ», как правило, направляют детей с наиболее сложной для диагностики и лечения эндокринной патологией, включая заболевания, находящиеся на стыке нескольких специальностей, особенно — эндокринологии и генетики, с нарушением полового развития, опухолями эндокринных желез, тяжелым сахарным диабетом, патологией роста и т.д.

Кроме того, активно поддерживают оказание помощи детям с эндокринными болезнями общественные организации — созданная в 2005 г. Ассоциация детских эндокринологов Украины, членами которой сегодня являются более 350 врачей-эндокринологов, педиатров, а также общественные организации для больных сахарным диабетом.

— Какие достижения в работе детской эндокринологической службы за последние годы вы могли бы отметить?

— Среди важнейших задач, которые были реализованы в последние годы, в первую очередь следует отметить создание и внедрение около 30 протоколов оказания медицинской помощи по специальности

«детская эндокринология», которые позволяют правильно диагностировать и проводить лечение различной эндокринной патологии у детей. В подготовке протоколов принимала непосредственное участие Ассоциация детских эндокринологов Украины. В основу протоколов были положены руководства и консенсусы, рекомендованные международными эндокринологическими сообществами, что позволяет нашим врачам использовать практический мировой опыт и «говорить на одном языке». Хотелось бы отметить, что эти протоколы были утверждены приказом МЗ Украины и начали активно внедряться в клиническую практику еще в 2006 году, некоторые из них обновлены в 2009 году.

За последние два года мы предложили для внедрения в систему здравоохранения 14 нововведений по диагностике и лечению эндокринных заболеваний у детей, которые были утверждены МЗ Украины.

Начиная с 2004 года по инициативе Ассоциации детских эндокринологов Украины и при поддержке МЗ Украины проводится проект «Поможем детям, больным сахарным диабетом», в рамках которого осуществляются выезды бригад врачей (детских эндокринологов, офтальмологов, неврологов) во все регионы Украины с осмотрами детей с диабетом для раннего выявления у них осложнений болезни и назначения необходимого лечения.

Кроме того, чрезвычайно важно, что начиная с 2004 года дети с дефицитом гормона роста и выраженной низкорослостью (гипофизарным нанизмом) получают за счет государства бесплатное лечение гормоном роста, что позволяет им хорошо расти и достигать роста своих сверстников.

— Какие заболевания наиболее часто встречаются в практике детского эндокринологического центра?

— Большая часть эндокринных заболеваний начинается именно в детском возрасте, поэтому детские эндокринологи в своей практике сталкиваются с самой разнообразной патологией. В структуре болезней эндокринной системы у детей лидирующие позиции по частоте занимают болезни щитовидной железы и ожирение. Несколько реже встречается патология роста и полового развития, а также сахарный диабет.

В последние годы мы отмечаем рост распространенности аутоиммунных заболеваний и опухолей эндокринных органов (щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников). Хочу отметить, что в настоящее время согласно распоряжению МЗ детей с эндокринной патологией, требующей хирургического вмешательства, в нашей стране оперируют только в двух центрах — Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины и ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины». Именно в этих лечебных учреждениях хирурги имеют достаточно большой опыт оперативного лечения патологии эндокринных органов, в первую очередь опухолей, у детей разного возраста.