

Диабет и метаболический синдром: новые стратегии предупреждения летальных исходов и нетрудоспособности

18-21 мая, 2005, Париж, Франция

Кардиометаболический обучающий форум

Название ежегодного форума, проводимого фармацевтической фирмой Merck, предопределяло его содержание. Содержание пленарных лекций еще раз убедило слушателей в том, что мир стоит перед глобальной эпидемией ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД-2). По данным Международной федерации диабета (IDF), в мире количество больных с СД-2 в 2003 году составляло 194 млн, а к 2025 году их число предположительно возрастет до 1/3 миллиарда. Характерно, что тенденция роста количества больных, страдающих СД-2 и ожирением, не зависит от их этнической принадлежности и уровня развития стран.

По результатам исследования, проведенного среди 6851 мужчины Швеции с СД-2 в возрасте 50–59 лет, на течение и осложнения сахарного диабета 2 типа влияет наличие таких серьезных метаболических нарушений, как дислипидемия, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение. Совокупность этих метаболических нарушений классифицируется как метаболический синдром (МС), привлекающий все большее внимание врачей.

По данным профессора В. Isomaa и соавт., наличие метаболического синдрома у больных с СД-2 ассоциировано с трехкратным увеличением риска летального исхода ИБС. В свою очередь, у пациентов с СД-2 в 5 раз чаще встречается метаболический синдром, чем у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена.

Характерными нарушениями со стороны липидного обмена при метаболическом синдроме является повышение уровня триглицеридов крови и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Израильское исследование, данные которого обсуждались на форуме, проводилось в течение 21 года и охватило 8586 пациентов. Снижение у них ХС ЛПВП ассоциировалось с увеличением риска фатального исхода ИБС как при нормальных показателях общего холестерина, так и при повышенных.

По данным многих исследований, обсуждаемых на форуме, инсу-

линорезистентность, являющаяся патофизиологической основой МС, оказывает негативное влияние на регуляцию системы фибринолиза (повышение уровня ИАП-1, уровня фибриногена, XIII фактора свертывания).

Основным резюме этих докладов было то, что ранняя борьба с еще не развернувшимся в клиническом аспекте метаболическим синдромом — одна из основных стратегий современной борьбы с этим недугом.

На секциях, посвященных проблемам лечения СД-2, широко обсуждалось настоящее и будущее применения Глюкофажа как для лечения сахарного диабета, так и для превентивной терапии, в частности, в отношении назначения его при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН). Именно к этим двум нарушениям, именуемым как «преддиабет», все чаще возвращалось в своих докладах большинство лекторов. Всем хотелось найти оптимальный ответ на вопрос: «Нужно ли пассивно ждать перехода «преддиабета» в диабет или необходимо начинать интенсивную терапию этих нарушений как можно раньше, включая фармподдержку?».

Этот препарат подавляет глюкофажа и улучшает чувствительность тканей к инсулину, как результат влияния препарата — снижение уровня гликированного гемоглобина, уровня постпрандиальной и тощачковой гликемии. Эти эффекты сопоставимы с воздействием препаратов сульфонилмочевины.

Благоприятное воздействие глюкофажа на показатели липидного обмена (уровень триглицеридов крови, ХС ЛПНП, ОХС) продемонстрировал метаанализ 41 исследования о терапии метформином в тече-

ние не менее 6 недель. Прием препарата улучшал состояние реологии крови у пациентов с СД-2: существенно снижались показатели ИАП-1, тканевого активатора плазминогена, XIII и VII факторов свертывания.

Суммируя дополнительные эффекты метформина, один из докладчиков представил их в виде таблицы.

Подтверждением столь обширного эффективного действия препарата можно рассматривать и результаты исследования PRESTO, включившего 11 484 пациентов, 40% которых имели в анамнезе инфаркт миокарда. Регрессионный анализ этого исследования показал, что применение метформина статистически значимо снижает риск летальных исходов и клинического прогрессирования ИБС. По данным наблюдений V. Sigurdardottir с соавторами, у больных с ранее диагностированным СД-2 и получающих глюкофаж, С-реактивный белок значительно ниже, чем у пациентов с впервые выявленным СД-2.

Медицинская общественность выразила озабоченность тем, что сахарный диабет типа 2 молодеет. Одна из актуальных проблем в современной эндокринологии — увеличение количества детей, страдающих СД-2. При подборе адекватных схем лечения этой возрастной категории, необходимо учитывать тот факт, что дети не являются минимodelью взрослых пациентов и требуют тщательного подбора терапии с индивидуальным титрованием дозы препарата. По результатам приема метформина у детей старше 10 лет, К. Jones с соавторами выявили статистически значимое улучшение показателей гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина, сопровождаемых снижением уровня

Воздействие метформина

Окисление липидов, липопротеидов ↓
Конечные продукты гликирования ↓
Эндотелиальная адгезия молекул ↓
Переход моноцитов в макрофаги ↓
Захват макрофагами липидов ↓
Улучшение микроциркуляции

Потенциальный эффект

Апоптоз, оксидативный стресс ↓
Оксидативный стресс ↓
Атерогенез ↓
Атерогенез ↓
Атерогенез ↓
Питание клеток ↑

общего холестерина крови и холестерина ЛПНП.

В европейском исследовании лечения СД-2 у детей метформином был выбран глюкофаж. Стартовая доза составила 500 мг, затем путем строгого титрования дозу подбирали индивидуально. Суточная дозировка не превышала 2000 мг глюкофажа. У некоторых пациентов препарат комбинировался с инсулином.

В подобном дизайне глюкофаж применялся и в США, но дополнительно была взята группа больных старше 17 лет, которым назначался еще препарат сульфонилмочевины. В этих исследованиях глюкофаж подтвердил свою клиническую эффективность и безопасность у данной возрастной категории пациентов, что позволяет начинать лечение СД-2 у детей и предупреждать развитие серьезных осложнений.

Актуальный аспект применения Глюкофажа — лечение синдрома поликистозных яичников, одним из патогенетических механизмов которого является инсулинорезистентность. У пациенток, принимавших препарат, овуляция наступала в 4 раза чаще, чем в группе плацебо, а беременность — в 3 раза чаще. Сочетание Глюкофажа с кломифеном увеличило частоту овуляции и наступления беременности в 4,4 раза по сравнению с группой плацебо. Целый ряд исследований дал основание для рекомендаций UK Institute for Clinical Excellence и Американской ассоциации эндокринологов включить Глюкофаж в группу препаратов первого выбора для лечения женщин с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела/ожирением.

На форуме активно обсуждался вопрос безопасности приема метформина в отношении развития возможных побочных эффектов. По данным исследования COSMIC, охватившего 8732 пациента, 7227 из которых принимали Глюкофаж, случаи лактацидоза у последних не превышали нормальные показатели. В практических рекомендациях лекторы обращали внимание на методу применения Глюкофажа: назначать препарат во время еды, начинать лечение с малых доз, постепенно увеличивать дозы препарата и снижать дозу при необходимости.

Учитывая специфику форума, врачи, конечно, ожидали данных по исследованию новинок фармацевтического рынка. Были представлены результаты исследования нового

препарата Глюкованса — комбинации метформина и глибенкламида. Этот дуэт позволяет контролировать макро- и микрососудистые осложнения СД-2: через воздействие на инсулинорезистентность и глюконеогенез со стороны метформина и через нормализацию дисфункции β -клеток со стороны глибенкламида. Особая структура самой таблетки этого препарата более эффективно высвобождает глибенкламид, чем традиционная форма препарата. Прием препарата во время еды, скорость высвобождения активных фракций дает возможность оперативно воздействовать на первую и вторую фазу секреции инсулина в ответ на прием пищи.

По результатам исследования Глюкованса, максимальное снижение гликированного гемоглобина было достигнуто при приеме комбинированного препарата глюкованса, содержащего 500 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида. Действие Глюкованса более эффективно, чем сочетание стандартных форм метформина и глибенкламида. Препарат не оказывает существенного влияния на повышение массы тела и хорошо переносится больными.

Из практических рекомендаций подчеркнуты следующие позиции. Начинать лечение препаратом с малых доз: у пациентов, ранее принимавших только диетотерапию, — 250 мг/1,25 мг; у пациентов, ранее получавших сахароснижающую монотерапию, — 500 мг/ 2,5 мг. Постепенное увеличение дозы на 1 таблетку соответствующего титрования каждые 1–2 недели под контролем терапевтического воздействия препарата. Для интенсифицирования проводимой терапии возможно назначение глюкованса 500 мг/5 мг. Рекомендуемая дозировка глюкованса — 4–6 таблеток в день, принимать препарат следует во время приема пищи. Суммарная доза глибенкламида не должна превышать 20 мг.

Снижение уровня ХС ЛПВП — самостоятельный фактор риска ССЗ, селективная коррекция которого представляет определенные сложности. В связи с этим отдельное место в обсуждении коррекции липидных нарушений при метаболическом синдроме заняли результаты исследования новой пролонгированной формы никотиновой кислоты — препарата ниаспана.

Независимое самостоятельное воздействие Ниаспана на повышение ХС ЛПВП было продемонстри-

ровано на основании результатов целого ряда исследований. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ADVENT среди пациентов с СД-2 продемонстрировали благоприятный эффект ниаспана на повышение уровня ХС ЛПВП (24%) и снижение уровня триглицеридов (28%). По данным P. Canner и соавторов, применение ниаспана у пациентов с метаболическим синдромом в течение 6 лет привело к уменьшению случаев инфаркта миокарда и снижению смертности.

Препарат имеет дозозависимый эффект. Незначительное повышение гликированного гемоглобина отмечалось лишь при приеме 1500 мг препарата. Эти факты позволяют рассматривать ниаспан в качестве кандидата в препараты первого ряда для коррекции нарушений, характерных для метаболического синдрома. Пролонгированная форма выпуска и режим приема ниаспана (строго на ночь) минимизирует возможные побочные эффекты, ожидаемые от воздействия никотиновой кислоты.

Прослушав содержательные и доказательные лекции, врачи со всего мира имели возможность активного обсуждения проблемы коррекции метаболического синдрома, новых стратегий для предупреждения ранней инвалидизации и смертности больных. Если подвести общую идею обсуждений, то мнение врачей было едино: задача доктора предупредить развитие метаболического синдрома, не дать ему возможности проявиться клинически. Для этого лечение нужно начинать в максимально ранние сроки. При выявленных дислипидемических нарушениях, независимо от наличия их клинических проявлений, начинать интенсивную их коррекцию, а при необходимости — медикаментозное лечение. Что касается НТГ и НГН, то при невозможности традиционной терапии целесообразна ранняя медикаментозная поддержка.

Чем раньше врач начнет профилактику сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, тем меньше шансов у метаболического синдрома привести больного к инвалидности и летальному исходу.

Ф.Х. Дзгоева