

Применение Сиофора (метформина) в лечении больных сахарным диабетом

И.И.Дедов, И.Ю.Демидова

Кафедра эндокринологии
(зав. - акад. РАМН И.И.Дедов)
ММА им. И.М.Сеченова

У большинства больных сахарным диабетом (СД) 2 типа наблюдается длительное состояние декомпенсации углеводного обмена, что ускоряет развитие и прогрессирование макро- и микроангиопатий, приводящих к снижению качества жизни, преждевременной инвалидизации и смерти. При выборе терапии не всегда учитываются все звенья патогенеза СД 2 типа. В связи с этим большинство пациентов получают лишь монотерапию тем или другим пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), чаще — производными сульфонилмочевины (ПСМ). В одних случаях отсутствие строгого контроля и самоконтроля за состоянием углеводного обмена в сочетании с повышенным порогом чувства жажды в пожилом возрасте длительное время поддерживает иллюзию относительного благополучия, которое препятствует принятию мер, направленных на оптимизацию лечения.

Отсутствие у большинства больных СД 2 типа компенсации процесса на фоне диетотерапии и применения ПСМ в начале 90-х годов возродило интерес к метформину (М). Этому способствовали новые данные о патогенезе СД и о механизме действия М, в частности, о низком риске развития лактацидоза по сравнению с буформинном и фенформинном.

Центральным механизмом в развитии СД 2 типа является, как известно, инсулинрезистентность (ИР), которая обычно имеет место задолго до манифестации заболевания и длительно компенсируется гиперинсулинемией (ГИ). Причиной ИР являются генетическая предрасположенность, гиподинамия и ожирение.

В генезе ИР лежит нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов действия инсулина, снижается скорость передачи инсулинового сигнала внутрь клетки и замедляется синтез ферментов, ответственных за транслокацию собственных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-4) на плазматическую мембрану. В результате этого поступление глюкозы в клетку резко снижается, затруд-

няется утилизация глюкозы миоцитами и адипоцитами, что требует выработки большего количества инсулина. Постепенно развивается хроническая компенсаторная ГИ, которая в течение длительного времени обеспечивает нормогликемию и препятствует возникновению нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). На данном этапе можно предположить наличие ИР (высокий уровень собственного инсулина, индекс талия/бедро $>0,85$ у женщин и $>0,95$ у мужчин), но обнаружить нарушения углеводного обмена рутинными методами трудно. Развившаяся ГИ носит компенсаторный характер, обеспечивая нормогликемию, но в некоторой степени повышает риск развития атеросклероза, усугубляет артериальную гипертензию и повышает продукцию ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (ИАП-1), приводящего к снижению фибринолитической активности крови. Постоянная стимуляция β -клеток в сочетании с генетическими дефектами секреции инсулина постепенно ведет к гипергликемии, которая из-за глюкозотоксичности способствует прогрессирующему нарушению секреции инсулина.

Важным звеном в патогенезе СД 2 типа является хроническая повышенная продукция глюкозы печенью (ПГП), особенно в ночные часы, что является причиной возникновения гипергликемии натощак. В основе повышенной ПГП лежат инсулинрезистентность гепатоцитов, относительная базальная гипоинсулинемия (несмотря на ГИ), портальная гиперглюкагонемия, липолиз висцерального жира и глюкозотоксичность. Следствием повышенной ПГП являются повышение уровня СЖК и синтеза в печени атерогенных факторов, активация глюконеогенеза, снижение экстракции и интернализации инсулина в печени, снижение синтеза гликогена и нарастание инсулинрезистентности в миоцитах. Воздействие в процессе терапии на эти патогенетические звенья является обязательным для достижения компенсации заболевания. Учитывая, что ПСМ в основном стимулируют нарушенную секрецию инсулина, возрождение интереса к М становится понятным.

Диетотерапия и ПСМ способствуют снижению продукции глюкозы печенью, но не всегда приводят к нормализации гликемии натощак. Применение метформина способствует значительному снижению гликемии натощак и улучшению гликемического профиля в целом. Данный эффект обусловлен повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, увеличением синтеза гликогена. Метформин уменьшает ПГП в среднем на 30%, что приводит к снижению гликемии натощак. Основным механизмом, за счет которого происходит снижение ПГП, является подавление печеночного глюконеогенеза, что обусловлено торможением поступления аланина, пирувата, лактата, глютамина и глицерола (основные субстраты глюконеогенеза) в гепатоциты и ингибированием пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-биофосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Антигипергликемический эффект М также связан со снижением периферической ИР и замедлением интестинальной абсорбции глюкозы.

Под действием М повышается аффинитет инсулиновых рецепторов, меняется их конформация, стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала, усиливаются киназная активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов. Усиливаются и такие эффекты инсулина, как транскрипция, трансляция и синтез ферментов, ответственных за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Этот механизм является важнейшим звеном в антигипергликемическом действии М. Под воздействием М увеличивается мобилизация GLUT-4 из интрацеллюлярного депо на плазматические мембраны, что тесно коррелирует с поступлением глюкозы в клетки.

Антигипергликемический эффект М во многом связан с особенностями его накопления и действия в кишечнике, которые отличаются от таковых в печени, мышечной и жировой тканях. Ткань тонкой кишки аккумулирует как при энтеральном, так и при парэнтеральном введении М намного более высокие концентрации препарата, чем печень, почки или слюнные железы. В двух последних органах обнаруживается концентрация в 2 раза превышающая таковую в плазме, а в ткани кишки — почти в тысячу раз. Высокое содержание в кишке М способствует замедлению всасывания глюкозы и повышает скорость ее метаболизма. Данный эффект М играет важную роль в достижении компенсации ИНСД, так как сглаживает “пики” гипергликемии после приема пищи и препятствует усугублению

ГИ. Наибольшую активность М проявляет в слизистой оболочке тонкой кишки.

На фоне терапии М гликемия после приема пищи снижается на 20-45%. Особенности метаболизма лактата в процессе анаэробного гликолиза глюкозы на фоне терапии М позволяют снизить риск возникновения гипогликемических состояний.

Метформин также снижает концентрацию липидов в плазме и образование ИАП-1, что повышает фибринолитическую активность крови. При длительном применении М снижает риск развития атеросклероза.

Одним из основных побочных эффектов при терапии метформином является лактатацидоз. Однако статистический риск развития данного осложнения на фоне применения М низок по сравнению с таковым при использовании других производных гуанидина и составляет всего 2,4 на 1 млн. больных в год. Это связано с преимущественным накоплением препарата в тонкой кишке и слюнных железах, а не в мышцах и с особенностями его химической структуры. Отсутствие накопления метформина в мышцах, главной лактатпродуцирующей ткани организма, практически исключает риск развития спонтанного лактатацидоза.

Исследования, проведенные нами, показали что при длительном применении Сиофора в дозе от 500 до 2500 мг/сут и соблюдении всех противопоказаний для назначения бигуанидов случаев повышения уровня лактата, превышающего норму, не было. Лактатацидоз — серьезное осложнение терапии, но статистический анализ смертельных случаев, связанных с приемом метформина (не говоря о М), показал, что частота этих инцидентов намного ниже смертности от гипогликемических ком на фоне терапии ПСМ.

Среди побочных эффектов М следует отметить диарею и другие диспепсические явления (металлический вкус во рту, тошнота, анорексия), которые в начале терапии наблюдаются почти у 20% больных, а затем самостоятельно проходят через несколько дней. Видимо, это связано с влиянием М на замедление всасывания глюкозы в тонкой кишке. Накапливаясь в ЖКТ, углеводы вызывают процессы брожения и метеоризм. Постепенная адаптация больного к М обеспечивается назначением минимальных доз препарата (500 мг) сначала перед сном, а потом во время или после приема пищи, запивая стаканом воды.

В качестве крайне редких побочных эффектов применения бигуанидов отмечается снижение всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в ЖКТ, что в исключительных случаях может привести к развитию мегалобластной анемии.

Иногда прием М может сопровождаться кожны-

ми реакциями в виде зуда, аллергической сыпи и покраснения. Такие случаи крайне редки и обычно проходят самостоятельно. В целом непереносимость М по тем или другим причинам наблюдается менее чем у 5% больных.

Главным противопоказанием к назначению М является нарушение функции почек, в связи с чем возможна кумуляция препарата даже при соблюдении рекомендаций по его дозированию. При снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин М не назначается во избежание его кумуляции и развития лактатацидоза.

Противопоказаниями к назначению М являются также гипоксические состояния любой этиологии: сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, анемии различного генеза, инфекционные заболевания, приводящие к развитию лактатацидоза.

Злоупотребление алкоголем также является противопоказанием для назначения М. Прием алкоголя даже у абсолютно здоровых людей сопровождается временным повышением уровня лактата.

Патология со стороны печени (цирроз хронический, вирусные и инфекционные гепатиты) является противопоказанием для назначения не только М, но и других лекарственных средств. При повышении уровня печеночных ферментов от назначения М стоит воздержаться.

Временная отмена М должна производиться перед исследованиями, сопровождающимися внутривенным введением йод-контрастных веществ, которые могут вызвать внезапное нарушение функции почек, кумуляцию М и развитие лактатацидоза.

Полостные и обширные хирургические вмешательства являются абсолютным показанием для перевода больного на инсулинотерапию. При планируемом хирургическом вмешательстве М должен отменяться минимум за одну неделю с целью абсолютного выведения препарата из организма. Любая кровопотеря при операции предрасполагает к гипоксии, а, следовательно, к повышению уровня лактата. После наркоза обычно имеет место незначительный метаболический ацидоз, который в сочетании с приемом М может усугубляться. Наконец, снижение уровня ИАП-1 на фоне терапии М приводит к снижению фибринолитической активности, что может повлиять на время кровотечения.

Таким образом, препаратом первого выбора при отсутствии противопоказаний является М, назнача-

емый перед сном и перед основными приемами пищи. Невозможность обеспечения желаемого уровня гликемии через 2 ч после приема пищи на фоне лечения М свидетельствует о значительном нарушении секреции инсулина, его дефиците и необходимости добавления ПСМ с целью стимуляции эндогенной секреции гормона.

Под нашим наблюдением находилось 79 больных ИНСД, которым был назначен М (Сиофор 500 или 850 мг, фирма "Берлин Хеми"). У 32,9% компенсации заболевания была достигнута на монотерапии Сиофором (1-я группа); 27,8% получали комбинацию Сиофора с инсулином (2-я группа), 39,2% — с ПСМ (3-я группа). Противопоказаниями для назначения Сиофора являлись состояния, перечисленные выше. Исходно уровень лактата в крови составлял $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л, через неделю приема препарата — $1,5 \pm 0,5$ ммоль/л, через 3 мес достигал значения $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$) и далее не повышался (норма 3,0 ммоль/л).

Через 3 мес терапии Сиофором отмечалось снижение уровня HbA_{1c}, лучшие результаты наблюдались в 3-й группе больных ($HbA_{1c} = 6,8 \pm 1,2$), у которых комбинированная терапия оказывала воздействие на все звенья патогенеза СД. Пациентам 1-й группы, у которых через 2 мес терапии HbA_{1c} превышал уровень 6,5%, для стимуляции эндогенной секреции инсулина были добавлены ПСМ, что способствовало быстрому достижению компенсации заболевания.

Через полгода терапии Сиофором у пациентов 1-й группы отмечалось достоверное снижение избыточной массы тела ($30,0 \pm 0,4$ и $28,6 \pm 0,3$). Важно подчеркнуть, что у больных 2-й группы отсутствовала типичная для инсулинотерапии прибавка массы тела.

В качестве побочных эффектов действия М пациенты отмечали незначительные диспептические явления, которые обычно самостоятельно проходили через несколько дней после начала терапии.

Таким образом, в случае соблюдения противопоказаний для назначения Сиофора опасность развития лактатацидоза практически отсутствует. Назначение Сиофора в виде моно- или комбинированной терапии способствует компенсации СД, снижению массы тела и препятствует его увеличению при комбинированной инсулинотерапии. Рекомендуемая доза Сиофора составляет 500-2550 мг в сутки в 2-4 приема.