

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ И ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2****А. В. Сабанов, И. Н. Барыкина***Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ*

Современные лекарственные средства для лечения сахарного диабета типа 2 имеют различные молекулярные мишени и различные механизмы действия. Использование этих препаратов в виде монотерапии и комбинированной терапии позволяет достичь надежного контроля заболевания. Однако рациональный выбор стратегии фармакотерапии сахарного диабета типа 2 является сложной проблемой в клинической практике. В статье рассматриваются некоторые аспекты этой проблемы.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, контроль гликемии, выбор стратегии фармакотерапии.

**CLINICO-PHARMACOLOGICAL APPROACHES
TO THE CHOICE AND ADMINISTRATION OF DRUGS IN TYPE 2 DIABETES****A. V. Sabanov, I. N. Barykina**

Modern drugs for the treatment of type 2 diabetes have different molecular targets and different mechanism of actions. Administration of these drugs as monotherapy and combination therapy allows a reliable control of disease. However a rational choice of strategy of pharmacotherapy of type 2 diabetes is a difficult problem in clinical practice. In the article some aspects of this problem are considered.

Key words: type 2 diabetes, glycemic control, the choice of strategy of pharmacotherapy.

Сахарный диабет (СД) определен Всемирной организацией здравоохранения как единственное хроническое неинфекционное заболевание. Пандемические темпы роста заболевания в декабре 2006 г. побудили Организацию объединенных наций принять резолюцию, призывающую «создать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике СД и его осложнений и включать их в состав государственных программ по здравоохранению» [1].

Этим и определяется интенсивность продолжающихся научных поисков как в области фундаментальных теоретических познаний, так и в области клинического применения имеющихся знаний. Арсенал практических врачей постоянно пополняется новыми эффективными лекарственными средствами, что в условиях имеющегося многообразия делает актуальным рассмотрение клинико-фармакологических подходов к выбору и применению различных препаратов для фармакотерапии сахарного диабета, поскольку подбор адекватной сахароснижающей терапии и необходимой степени компенсации углеводного обмена представляет определенные сложности [5].

В настоящее время на всей планете только по обращаемости насчитывается более 250 млн больных сахарным диабетом, причем около 50 % всех больных диабетом приходится на наиболее активный, трудоспособный возраст 40—59 лет. Учитывая темпы роста распространенности этого заболевания, эксперты Международной диабетической федерации (IDF) прогнозируют, что количество больных сахарным диабетом к 2025 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 млн человек, в основном за счет больных СД типа 2 (СД 2), который развивается

у взрослых и причинно связан, прежде всего, с избыточной массой тела (атлас IDF, 2009) [13]. Высокие темпы роста заболеваемости СД, особенно СД 2, сохраняются и Российской Федерации. За последние 10 лет численность больных СД по обращаемости выросла в 2 раза и достигла более 3 млн человек. Между тем данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринным научным центром с 2002 по 2008 г., показали, что реальная численность больных выше в 2—3 раза и составляет около 9 млн человек [12].

По этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям сахарный диабет принято разделять на два типа. Диабет типа 1 (СД 1) обусловлен аутоиммунной или идиопатической деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности. Пусковым механизмом СД 2 является функциональная неполноценность β -клетки на фоне выраженной инсулинорезистентности [10].

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии сахарного диабета являются его системные сосудистые осложнения: нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца и головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно это является основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. Поэтому СД 2 является острой медико-социальной проблемой [9].

Основной принцип лечения СД 2 заключается в комплексном подходе, включающем разнообразные лечебные воздействия. К ним относятся диета, физические нагрузки, использование сахароснижающих лекарственных средств, обучение больных, самоконтроль обмена веществ, раннее лечение осложнений и сопутствующую

щих заболеваний (например, контроль артериального давления, липидного спектра крови и т. д.) [5].

Сахароснижающие препараты включают следующие группы:

1. Пероральные сахароснижающие средства (ПСС):
 - препараты сульфонилмочевины (ПСМ);
 - несульфонилмочевинные секретстагоги (глиниды);
 - бигуаниды;
 - тиазолидиндионы;
 - блокаторы α -глюкозидазы.
2. Аналоги и модуляторы интестинальных гормонов:
 - инкретины.
3. Аналоги амилина:
 - прамлинид.
4. Инсулин.

1. ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

В соответствии с точками приложения ПСС делят на три группы:

1) усиливающие секрецию инсулина: стимуляторы синтеза и/или высвобождения инсулина β -клетками или повышающие чувствительность β -клеток к физиологическим стимулам — препараты сульфонилмочевинны, несульфонилмочевинные секретстагоги (глиниды);

2) уменьшающие инсулинорезистентность (повышающие чувствительность к инсулину): подавляющие повышенную продукцию глюкозы печенью и усиливающие утилизацию глюкозы периферическими тканями; сюда относятся бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны);

3) подавляющие всасывание углеводов в кишечнике: пищевые растительные волокна и смолы; ингибиторы (блокаторы) α -глюкозидаз [7, 8].

Поскольку СД 2 — гетерогенное заболевание, имеющий арсенал ПСС позволяет воздействовать на различные звенья его патогенеза. Дисфункция β -клеток характеризуется уменьшением их количества и снижением чувствительности к глюкозе. Нарушение секреции инсулина может отмечаться к моменту манифестации заболевания. Происходит снижение первой (ранней) фазы секреции инсулина, повышается концентрация проинсулина и продуктов его метаболизма. Кроме того, выявляется феномен глюкозотоксичности, выражающийся в нарастании дисфункции β -клеток поджелудочной железы под воздействием длительной гипергликемии. Поэтому препаратами первого выбора у этих больных с СД 2 (в случаях невозможности достижения адекватной компенсации заболевания благодаря модификации образа жизни — диетотерапии в совокупности с физической нагрузкой) являются ПСМ [11].

Производные сульфонилмочевинны. В 1942 г. М. Жанбон с коллегами при изучении антибактериальных сульфониламидов случайно обнаружили их побочное действие в виде гипогликемии у лабораторных животных. В начале 50-х годов были проведены клинические испытания толбутамида — первого препарата из этой группы, на-

шедшего широкое распространение [7]. Производные сульфонилмочевинны принято делить на два поколения. К первому поколению относят толбутамид, ацетогексамид, толазамид и хлорпропамид. Ко второму поколению относят глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон и глимепирид. Препараты второго поколения обладают более выраженным сахароснижающим действием по сравнению с препаратами первого поколения [8]. Поэтому их назначают в значительно меньших дозах (измеряются в миллиграммах, а не в граммах, как у препаратов 1-й генерации). Из-за меньших доз имеют меньше побочных действий, реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами, выпускаются в более удобных формах [42]. В настоящее время ПСМ 1-й генерации, за исключением хлорпропамида, практически не используются. Механизм сахароснижающего действия связывают со стимуляцией секреции инсулина β -клетками при влиянии ПСМ на специфические рецепторы к сульфонилмочевине (SUR 1) и блокированию АТФ-зависимых калиевых каналов, что ведет к активации кальциевых каналов, поступлению кальция в клетку и экзоцитозу секреторных гранул. Препараты этой группы также стимулируют секрецию соматостатина и немного подавляют секрецию глюкагона. Отмечено также экстрапанкреатическое действие ПСМ (то есть влияние на уровне тканей-мишеней, увеличение плотности рецепторов инсулина на моноцитах, эритроцитах и липоцитах, способность подавлять глюконеогенез в печени и т. д.), которое вероятно обусловлено снижением проявления феномена токсичности глюкозы благодаря секреции инсулина [7]. Применение ПСМ у больных СД 2 поначалу усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижает печеночный клиренс инсулина, что приводит к увеличению этого гормона в крови. В первые месяцы лечения концентрация инсулина в плазме натошак и секреция инсулина в ответ на прием глюкозы возрастают. В дальнейшем отмечается падение концентрации инсулина до исходного уровня (то есть который был до начала лечения), но резкого роста уровня глюкозы не происходит. Возможно это объясняется тем, что длительное снижение уровня глюкозы приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину. Снижение стимулирующего эффекта ПСМ при их длительном назначении обусловлено уменьшением числа рецепторов сульфонилмочевинны на β -клетках. Если лечение приостановить, реакция β -клеток на введение препарата восстановится [5, 10].

Производные ПСМ обладают сходным спектром действия, но имеют существенные отличия по фармакокинетическим параметрам: по скорости всасывания, метаболизму и периоду полувыведения. Метаболизм ПСМ происходит в основном в печени, выводятся преимущественно почками (кроме гликвидона, который метаболизируется в печени и выводится с желчью), что необходимо учитывать при недостаточности этих органов [37]. Пациенты с медленной элиминацией особенно предрасположены к кумуляции ПСМ и развитию гипогликемии [8]. Препараты ПСМ очень эффективно и быстро снижают уровень HbA_{1c} (на 1—2 %), однако они наиболее часто

вызывают развитие гипогликемических состояний, а также могут привести к прибавке массы тела [30]. Также существуют различные фармакологические формы препаратов, влияющие на фармакокинетические параметры: микронизированный и немикронизированный глибенкламид, простой глипизид и глипизид, заключенный в гастро-интестинальную терапевтическую систему (GITS), гликлазид с модифицированным высвобождением и т. д.

Принципы назначения ПСМ. Обычно лечение начинают с однократного приема перед завтраком в наименьшей дозе, при необходимости постепенно увеличивая ее с интервалом в неделю до достижения необходимого уровня гликемии. Если суточная доза достигает 50 % от высшей, переходят на двукратный прием препарата. ПСМ с короткой продолжительностью действия (глипизид, гликвидон) можно сразу назначать 2—3 раза в сутки. Если ПСМ впервые назначают пациенту с высокой гипергликемией и выраженной «глюкозной токсичностью» (>13 ммоль/л), то лечение можно начинать с максимальной дозы, постепенно уменьшая ее по мере снижения гликемии [8].

Несульфонилмочевинные секретогоги (глиниды). Другое названия этой группы препаратов — меглитиниды. Их еще называют прандиальные регуляторы гликемии. Это название препараты получили из-за чрезвычайно быстрого начала их действия, что позволяет эффективно регулировать постпрандиальную гипергликемию (гипергликемию после еды). Их первый представитель, репаглинид, был разрешен к клиническому использованию в 1997 г. Натеглинид обладает схожей клинической эффективностью и также используется в практике [7].

Механизм действия секретогогов. Как и производные сульфонилмочевины, препараты этой группы усиливают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет конкурентного взаимодействия со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами мембран клеток (но в отличие от ПСМ связываются с другим участком рецептора), что приводит к закрытию аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов, активации кальциевых каналов, поступлению ионов кальция в клетки и экзоцитозу секреторных гранул, содержащих инсулин [10]. В отличие от препаратов сульфонилмочевины глиниды действуют очень быстро и коротко, высвобождаясь из связи с рецептором. Быстрое и обратимое связывание препаратов с рецепторами приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина, которая отсутствует у больных СД 2. Именно эта фаза секреции инсулина наиболее необходима для снижения постпрандиальной гипергликемии, которая рассматривается как значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете [32]. Хотя глиниды и способствуют прибавке массы тела, этот эффект выражен в значительно меньшей степени, чем у ПМС [9].

Несмотря на различия в химической структуре, репаглинид и натеглинид характеризуются быстрым всасыванием, быстрым периодом достижения пиковой концентрации в крови и коротким периодом полувыведе-

ния. Фармакокинетические различия между препаратами заключаются в скорости связывания с рецепторами и скорости достижения максимальной концентрации инсулина в крови после приема препарата (быстрее у натеглинида). Натеглинид несколько менее эффективный в отношении снижения HbA_{1c}, чем репаглинид, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [29]. После приема глинидов не развивается длительная гиперинсулинемия, что снижает риск развития гипогликемических состояний. Преимущественно они используются при нарушенном контроле постпрандиальной гликемии [38].

Глиниды применяются непосредственно перед каждым приемом пищи. Прием пищи снижает скорость, но не влияет на степень их всасывания. Для уменьшения риска гипогликемий пациент при пропуске приема пищи должен пропустить прием препарата.

Бигуаниды. В основе молекул бигуанидов лежит азотсодержащее органическое вещество — гуанидин. Бигуаниды были внедрены в клиническую практику вскоре после производных сульфонилмочевины, хотя их сахароснижающее действие было выявлено в 20-х годах прошлого столетия, но из-за открытия инсулина их дальнейшее изучение отодвинулось на второй план. Метформин нашел широкое применение, поскольку обладает лучшим профилем безопасности и редко приводит к тяжелым побочным эффектам.

Действие метформина на углеводный обмен обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, метформин подавляет в печени глюконеогенез (как из лактата, так и из свободных жирных кислот и липидов при их окислении). Во-вторых, он повышает чувствительность периферических тканей (поперечнополосатой мускулатуры и, в меньшей степени, жировой ткани) к инсулину, что объясняется усилением связывания инсулина с рецепторами, нормализацией активности тирозинкиназы инсулинового рецептора, а также улучшением транспорта глюкозы белками-переносчиками в мембранах клеток [41]. Внутриклеточное (пострецепторное) действие метформина проявляется в стимуляции неокислительного пути обмена глюкозы (синтез гликогена, превращение глюкозы в лактат и триглицериды) и, в меньшей степени, окисления глюкозы. В-третьих, метформин обладает слабым анорексигенным эффектом периферического типа, обусловленным прямым контактом препарата со слизистой желудочно-кишечного тракта. Таким образом, в целом можно охарактеризовать действие метформина при СД 2 не столько как сахароснижающее, сколько антигипергликемическое, то есть препятствующее повышению гликемии. Отмечено также его положительное влияние и на жировой обмен (снижает концентрацию триглицеридов в плазме, улучшает липидный профиль), на снижение агрегационной способности тромбоцитов, улучшение периферического кровотока [37].

Фармакокинетика метформина. Всасывается в тонком кишечнике. Биодоступность 50–60 %. Выводится в неизменном виде путем клубочковой фильтрации

и путем активной секреции в проксимальных отделах почечных канальцев. При почечной недостаточности скорость выведения метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина. Больным с почечной недостаточностью метформин противопоказан [39].

Метформин — препарат первого ряда для лечения больных СД 2. У больных с ожирением или гипертриглицеридемией метформин является препаратом выбора благодаря тому, что способствует уменьшению массы тела и не усиливает гиперинсулинемию, характерную для ожирения [24]. Однако метформин эффективен и у больных СД 2 без ожирения. Его способность подавлять утреннюю гиперпродукцию глюкозы печенью можно эффективно использовать у лиц, имеющих выраженную гипергликемию натощак. Метформин — единственный препарат, разрешенный к применению у детей с 10-летнего возраста для лечения СД 2 у детей. При заболеваниях печени, хронических заболеваниях сердца и легких, а также наличии в анамнезе лактацидоза любой этиологии предполагается осторожное назначение препарата под контролем лактата крови (не более 3 ммоль/л).

Назначают метформин, начиная с небольшой дозы (обычно 500 мг), во время или сразу после вечернего приема пищи (несмотря на то что скорость всасывания замедляется, это позволяет уменьшить побочные эффекты), затем дозу постепенно увеличивают до 850 мг 2—3 раза в день.

Тиазолидиндионы. Производные тиазолидиндионов появились в 1997 г. Подобно бигуанидам, эта группа препаратов повышает чувствительность тканей к инсулину. Первый препарат этой группы, троглитазон, оказался гепатотоксичным и в 2000 г. был изъят из оборота. Другими препаратами этой группы являются розиглитазон и пиоглитазон. Они не обладают столь выраженной гепатотоксичностью и поэтому используются в практике. Наиболее широко используется пиоглитазон. Производные тиазолидиндионов являются синтетическими лигандами рецепторов γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ). Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани, а также в тканях сердечной мышцы, печени и почек. Соединившись с этими рецепторами в ядрах клеток, тиазолидиндионы изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина ведет к повышению транспорта глюкозы и свободных жирных кислот в клетки. Происходит усиление физиологического действия собственного эндогенного инсулина, и при этом снижается его концентрация в крови. В условиях отсутствия секреции эндогенного инсулина (у больных СД 1) или при сниженной его секреции (у больных СД 2, не достигших хорошей компенсации на максимальной дозе препаратов сульфонилмочевины) эта группа лекарственных средств не может оказать сахароснижающего действия [7].

Препараты тиазолидиндионов метаболизируются в печени с участием изоферментов цитохрома P450 IIIA4

и IIC8 [37]. Поэтому на сывороточную концентрацию этих препаратов могут повлиять другие лекарственные средства, которые метаболизируются теми же изоферментами. Препараты противопоказаны при тяжелых поражениях печени или при значительном подъеме активности аминотрансфераз. Кроме того, производные тиазолидиндионов противопоказаны больным с сердечной недостаточностью III–IV класса по NYHA [35].

Препараты тиазолидиндионов применяются, как правило, один раз в сутки. Максимальный терапевтический эффект развивается спустя 6—12 недель от начала лечения. Тиазолидиндионы как препараты, устраняющие инсулинорезистентность, представляют собой наиболее перспективную группу лекарственных средств, целью применения которых, возможно, станет профилактика развития СД 2 [44].

Ингибиторы α -глюкозидаз. Эти препараты подавляют превращение крахмала, декстринов и дисахаридов в желудочно-кишечном тракте, ингибируя α -глюкозидазы щеточной каемки. Вследствие замедленного всасывания углеводов исчезает резкий подъем постпрандиального уровня глюкозы [19]. Снижается гиперинсулинизм. Это, в свою очередь, уменьшает нагрузку на периферические инсулинрезистентные клетки организма. К препаратам этой группы относятся акарбоза (олигосахарид бактериального происхождения) и миглитол (производное дезоксиинимицина), которые являются конкурентными ингибиторами α -D-глюкозидазы и сахаразы-изомальтазы [43]. Они также несколько снижают активность панкреатической амилазы. В России зарегистрирован один препарат из этой группы — акарбоза. При монотерапии акарбозой гипогликемия не развивается. Препарат практически не оказывает никакого системного действия, к тому же его биодоступность при приеме внутрь не превышает 2 % [8, 10]. Прием препарата осуществляют каждый раз перед едой.

2. АНАЛОГИ И МОДУЛЯТОРЫ ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ

Инкретины. Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны не только поджелудочной железы, но и гормоны-инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи [2]. В 1964 г. Elrick и соавт. [27] и McIntyre и соавт. [33] показали, что инсулиновый ответ на пероральный прием глюкозы значительно превышает таковой после ее внутривенного введения, что свидетельствовало том, что не только взаимодействие глюкозы с β -клеткой, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина. В последующем были выделены два пептида, имеющие отношение к инкреторному эффекту: глюкозозависимый инсулин, высвобождающий полипептид (ГИП), ранее называвшийся гастроинтестинальный ингибиторный полипептид, и глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1). Оба пептида выделяются в ответ на пищевую нагрузку и потенцируют глюкозозависимый ин-

сулиновый секреторный ответ [26]. Концентрация ГПП-1 и ГИП натощак в плазме крови крайне низка, в то время как после еды их концентрация значительно повышается. Оба пептида подвергаются деградации ферментом дипептидилпептидазой-IV, экспрессируемым в эндотелиальных клетках капилляров [25]. Это означает, что большая часть ГПП-1 и ГИП оказывает биологические эффекты и инактивируется еще до достижения кровотока портальной системы, что определяет достаточно короткий период полужизни (несколько минут) биологически активных форм [3]. Из имеющихся в настоящее время данных о состоянии секреторной функции инкретин у больных СД 2 можно заключить, что у лиц с нарушением углеводного обмена имеет место снижение секреции ГПП-1 при сохраненной секреции и нарушенном ответе на ГИП. Назначение ГИП не оказывает значимого инсулинотропного действия, в то время как экзогенное введение ГПП-1 восстанавливает глюкозозависимую секреторную активность β -клеток [28], оказывает на них трофическое влияние, приводит к мощной стимуляции секреции соматостатина и к подавляющему влиянию на секрецию глюкагона в ответ на прием пищи [36], может снижать уровень гликемии за счет замедления опорожнения желудка, а также через центральные механизмы действия способствует снижению потребления пищи за счет более быстрого достижения чувства насыщения. Кроме того, клинически важным является то, что ГПП-1 не вызывает выраженную гипогликемию [14, 17, 31].

В настоящее время в практике нашли применение две подгруппы препаратов с инкретиномиметическим действием:

- вещества, имитирующие действия ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1);

- вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 [ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП IV)].

К первой группе относятся эксенатид и лираглутид. При значительном химическом сходстве и биологической активности с нативным ГПП-1 их основным отличием является более длительный период полужизни. Эксенатид — первый миметик ГПП-1. Аминокислотная последовательность эксенатида частично (на 53 %) соответствует последовательности человеческого ГПП-1, что эмулирует его действие. Препарат выпускают в виде раствора для подкожного введения. Показан в качестве монотерапии, дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины или комбинации метформина и производных сульфонилмочевины для улучшения контроля гликемии [18]. Лираглутид — первый аналог ГПП-1, гомологичный на 97 % по аминокислотному составу нативного ГПП-1. Период полувыведения составляет 10—14 часов, что обеспечивает его стабильную концентрацию при однократном введении в сутки. Недостатком препаратов считается их неполное соответствие нативному ГПП-1, что может повышать вероятность образования антител при длительной терапии [22].

К ингибиторам ДПП IV относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин. Длительное (до суток) инги-

бирование ДПП IV способствует увеличению уровня ГПП-1 и ГИП в 2—3 раза, что приводит к усилению их биологических эффектов [16, 23]. Это проявляется в глюкозозависимом увеличении синтеза и высвобождении инсулина из β -клеток и снижении секреции глюкагона β -клетками поджелудочной железы [21].

Препараты данных групп объединяет зависимость активности от уровня гликемии. Это означает, что их действие происходит только в условиях гипергликемии и отсутствует при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при использовании как аналогов ГПП-1, так и ингибиторов ДПП-IV не высокий (эпизоды легкой и средней тяжести) [6].

3. АГОНИСТЫ АМИЛИНА

Прамлинтид. Относительно новое производное, пока не нашедшее широкого применения в практике. Является синтетическим аналогом гормона β -клеток амилина, который секретируется β -клетками параллельно с инсулином. Ингибирует продукцию глюкагона, способствует снижению веса (возможно, в какой-то степени вследствие развития тошноты у 30 % больных). Прамлинтид выпускается в инъекционной форме, вводится подкожно, перед едой совместно с инсулином. Он подавляет выработку глюкагона в зависимости от уровня глюкозы крови и снижает преимущественно постпрандиальные колебания гликемии [15]. В клинических испытаниях при применении данного препарата уровень HbA1c снижался на 0,5—0,7 % [40]. Основные нежелательные побочные эффекты препарата, вводимого перед едой, связаны с желудочно-кишечным трактом. В настоящее время в США прамлинтид одобрен к применению только как дополнительная терапия к инсулину.

4. ИНСУЛИН

Инсулинотерапия при СД 2. Одним из наиболее ярких в медицине является открытие инсулина. Оно принадлежит Фредерику Г. Бантингу и Чарлзу Г. Бесту в 1921 г. и стало возможным благодаря предшествующим трудам многих исследователей [10]. Благодаря этому научному достижению пациенты, страдающие, прежде всего СД 1, получили возможность более продолжительной и качественной жизни. Но возникают ситуации, когда пациенты с СД 2 также нуждаются в инъекциях инсулина. Наиболее часто необходимо применения инсулинов у больных СД 2 возникает тогда, когда с помощью модифицированного образа жизни (диеты и двигательной активности), максимальных суточных доз пероральных сахароснижающих средств не удается достичь стойкой удовлетворительной компенсации заболевания ($HbA1c > 7,5\%$; гликемия натощак > 8 ммоль/л; кетоацидоз). Необходимость оперативного вмешательства при возникновении острых сердечно-сосудистых нарушений (инфаркт миокарда, инсульт), беременность, лактация, значимое обострение хронических заболеваний, гипергликемические комы, быстрое прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета (диабетическая нефропатия на стадии хронической

почечной недостаточности с концентрацией креатинина в крови 250 мкмоль/л и более) и т. д. также диктуют временный перевод на инсулинотерапию [1, 9]. Единого мнения о том, какие схемы инсулинотерапии предпочтительны при СД 2, не существует. Возможны два основных варианта: монотерапия инсулином с отменой ПСС и комбинированная терапия — добавление инсулина к ПСС.

При монотерапии инсулином возможно использовать различные схемы. **Две инъекции инсулина в сутки.** Предпочтительно сочетание инсулина короткого действия (ИКД) и инсулина пролонгированного действия (ИПД) или комбинированные препараты с фиксированным соотношением ИКД и ИПД (30 : 70 % или 25 : 75 %). Целесообразно назначать ИПД на ночь, а комбинацию ИКД и ИПД утром. Лечение начинают с 4—6 единиц ИКД и 12—14 единиц ИПД. Коррекция дозы осуществляется с индивидуальными особенностями пациента и плана лечения. **Режим многократных инъекций.** Введение ИКД перед основными приемами пищи. Схема может быть рекомендована у пациентов с сохраненной базальной секрецией инсулина. При сохранении гипергликемии натощак рекомендована вечерняя инъекция ИПД. Транзиторная инсулинотерапия обычно используется при резкой декомпенсации заболевания, при травмах, операциях, интеркуррентных инфекционных заболеваниях и т. д. Используют ИКД 3—4 раза в сутки с учетом уровня гликемии и питания пациента [9, 10, 34].

5. ПРИНЦИПЫ КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Комбинированная терапия ПСС. Комбинированную терапию ПСС следует проводить препаратами с разными механизмами действия, направленными как на повышение секреции инсулина, так и на улучшение его тканевого эффекта [4].

В качестве комбинированной терапии наиболее часто совместно назначаются метформин и производные сульфонилмочевины, как правило, больным с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. С этой же комбинацией также можно использовать инкретин эксенатид. По сравнению с производными сульфонилмочевины меглитиниды в большей степени снижают постпрандиальную гликемию, однако в меньшей степени уменьшают показатели гликемии натощак. Наиболее рационально назначение меглитинидов в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила добиться удовлетворительной компенсации заболевания, особенно если сильно повышены показатели постпрандиальной гликемии [24]. Меглитиниды можно использовать также в комбинации с тиазолидиндионами. И метформин, и тиазолидиндионы можно успешно сочетать между собой, а также с препаратами, нарушающими всасывание углеводов в кишечнике (ингибиторами α -глюкозидаз). Кроме того, больным СД 2 с ожирением, получающим инсулинотерапию, метформин иногда дополнительно назначают

с целью снизить инсулинорезистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела пациента [29, 31].

Наибольшее снижение HbA1c при комбинированной терапии двумя ПСС не превышает 1,7 % [7]. Дальнейшее улучшение можно получить при использовании комбинации из трех препаратов, однако экономическая эффективность «тройной терапии» сомнительна.

Комбинированная терапия инсулином и ПСС. Многим больным СД 2 для достижения необходимого контроля гликемии недостаточно назначения ПСС. Эффективность монотерапии ослабевает с увеличением длительности заболевания. Поскольку целью лечения пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни является HbA1c < 7 % или гликемия натощак < 6,5 ммоль/л, переходить к комбинированной терапии, в том числе назначать инсулин, следует раньше, чем это принято в настоящее время в практике [10]. Если ПСС в максимальных дозах не позволяют достигнуть цели лечения, то подключают небольшую дозу ИПД на ночь. Именно вечернее введение ИПД, с патофизиологической точки зрения, более обоснованно, так как позволяет эффективнее подавить продукцию глюкозы печенью, которая усиливается в ранние утренние часы. Наибольшие терапевтические преимущества можно получить путем перевода на комбинацию инсулина (одна инъекция перед отходом ко сну) с метформином в дневное время при условии, что пациент будет самостоятельно корректировать дозу инсулина по результатам самоконтроля гликемии натощак [8].

Если на фоне использования меглитинидов происходит улучшение показателей постпрандиальной гликемии, а гликемия натощак остается повышенной, их можно комбинировать с введением ИПД перед сном. ИПД также можно совместно назначать с тиазолидиндионами, поскольку их действие направлено на повышение периферической утилизации глюкозы [37]. При инсулинотерапии иногда дополнительно назначают метформин с целью снизить инсулинорезистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела пациента [39]. С инсулинотерапией также можно использовать ингибиторы α -глюкозидаз, однако необходимо учитывать возможность развития гипогликемических состояний [43].

Временная комбинированная терапия может устранить токсичность глюкозы, вызванную длительной декомпенсацией, улучшить чувствительность к инсулину и остаточную функцию β -клеток, позволяя на некоторое время продолжить прием только ПСС [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к выбору сахароснижающей терапии необходимо подходить дифференцированно, с учетом клинических особенностей пациента и фармакодинамических характеристик препаратов. Имеющийся в настоящее время значительный арсенал фармакотерапевтических средств, действие которых направлено на различные звенья патогенеза СД 2, позволяет не только бороться с проявлениями этого заболевания, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов, но и в про-

цессе их длительного практического использования накапливать знания, позволяющие разрабатывать в дальнейшем более совершенные схемы фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — Изд. 4 доп., 4-й вып. — М., 2009.
2. Аметов А. С. // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 26. — С. 1867—1872.
3. Галстян Г. Р. // Медицинский вестник. — 2007. — № 35 (420). — С. 9—10.
4. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2009. — С. 1—3.
5. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М.: Берг, 2000.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. — М., 2010. — С. 55—62.
7. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману / Под общ. ред. А. Г. Гильмана. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 1646 с.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2006.
10. Сахарный диабет: Руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М.: Универсум Паблишинг, 2003.
11. Старостина Е. Г. // Медицинский вестник. — 2005. — № 329. — С. 9—10.
12. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. По результатам 5-летней деятельности научно-практического проекта «Мобильный диабетцентр». — М., 2008.
13. Шестакова М. В. // Сахарный диабет. — 2008. — № 3. — С. 73—76
14. Шестакова М. В., Видулова О. К. // Сахарный диабет. — 2007. — № 1. — С. 9—15.
15. Aronne L., Fujioka K., Aroda V., et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 2977—2983.
16. Arfella R., Barbieri M., et al. // J Diab Compl. — 2009.
17. Bloomgarden Z. T., Dodis R., Viscoli C. M. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2137—2139.
18. Buse J., Henry R., Han J., et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (11). — P. 2628—2635.
19. Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R., et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 2072—2077.
20. Davis S. N., Granner D. K. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: J. G. Hardman, L. E. Limbird, Eds. / Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 10th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 1679—1714.
21. Debora Williams-Herman, Elizabeth Round, Arlene S. Swern, et al. // BMC Endocrine Disorders. — 2008. — Vol. 8. — P. 14.
22. De Fronzo R., Ratner R., Han J., et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28 (5). — P. 1092—1100.
23. Dhillon S., Weber J. // Saxagliptin, Drugs. — 2009. — Vol. 69 (15). — P. 2103—2114.
24. Diabetes Prevention Research Group-Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 393—403.
25. Drucken D. J., Nauck M. A. // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1696—1705.
26. Dube P. E., Brubaker P. L. // Horm Metab Res. — 2004. — Vol. 36 (11—12). — P. 755—760.
27. Elrick H., Stimmler L., Hlad C. J., Turner D. A. // J Clin Endocrinol Metab. — 1964. — Vol. 24. — P. 1076—1082.
28. Fehse F. C., Trautmann M. E., Holst J. J., Halseth A. E., et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5991—5997.
29. Gerich J., Raskin P., Jean-Louis L., et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 2093—2100.
30. Groop L. // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 737—747.
31. Kendall D. M., Riddle M. C., Rosenstock J., et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28 (5). — P. 1083—1091.
32. Malaisse W. J. // Treat Endocrinol. — 2003. — Vol. 2. — P. 401—414.
33. McIntyre N., Holdsworth C. D., Turner D. A. // Lancet. — 1964. — Vol. II. — P. 20—21.
34. Nathan D. M. // Endocrinology Rounds. — 2002. — Vol. 1 (1). — P. 1—8.
35. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O., Fonseca V., et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2941—2948.
36. Perfetti R. // Medscape Diabet. Endocrinol. — 2004. — Vol. 6. — № 2. — P. 134—138.
37. Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. Second edition / By edition of D. E. Golan, A. H. Tashjian Jr., E. J. Armstong, A. W. Armstong. — Lippincott Williams & Wilkins. — 2008. — P. 985.
38. Rosenstock J., Hassman D. R., Madder R. D., et al. // Diabetes Care. 2004. — Vol. 27. — P. 1265—1270.
39. Salpeter S. R., Greyber E., Pasternak G. A., et al. // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 2594—2602.
40. Schmitz O., Brock B., Rungby J. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53 (Suppl. 3). — P. 233—238.
41. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
43. Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Akkermans R. P., et al. // Cochrane Database Syst Rev CD003639. — 2005.
44. Yki-Jarvinen H. // N Engl J Med., 2004. — Vol. 351. — P. 1106.

Контактная информация

Сабанов Алексей Валерьевич — д. м. н., профессор кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: family1@yandex.ru.