

**А.Л. Верткин, д.м.н., профессор, О.Ю. Аристархова, А.С. Скотников, кафедра клінічної фармакології, фармакотерапії і СМП Московського державного медико-стоматологічного університету**

## Роль сучасних сахароснижуючих і антиоксидантних препаратів в фармакотерапії сахарного діабета 2 типу і його ускладнень

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 154 млн человек во всем мире страдают сахарным диабетом (СД), а к 2025 г. их количество возрастет до 380 млн, что составит 7,1% от всего взрослого населения планеты.

Желая подтвердить или опровергнуть данные прогнозы, канадские ученые предприняли попытку оценить распространенность и заболеваемость СД в самой большой провинции Канады Онтарио и сравнить полученные данные с прогнозами ВОЗ. Используя популяционные данные, в том числе базу данных СД, куда заносятся все живущие в провинции больные, исследователи определили, что в 1995 г. распространенность СД в регионе составляла 5,2%, а к 2005 г. повысилась до 8,8%.

Это уже превышает прогнозы ВОЗ относительно роста распространенности диабета в первые 30 лет XXI века. Таким образом, в то время как эксперты ВОЗ предсказывают, что с 2000 по 2030 год распространенность СД в мире возрастет на 39%, в Онтарио зафиксирован 27% рост распространенности заболевания только за 5 лет. При этом распространенность диабета особенно резко выросла среди женщин в возрасте 20-49 лет. Исследователи объясняют, что это происходит как за счет того, что больше людей заболевают, так и за счет того, что растет выживаемость больных диабетом. По мнению ученых, полученные ими данные позволяют лучше подготовиться к тому, каким бременем станет СД для здравоохранения стран мира в ближайшем будущем. Они полагают, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение групп риска СД и разработку возможных вмешательств, направленных на профилактику новых случаев заболеваний и эффективное лечение уже заболевших.

Однако в связи с тем, что СД 2 типа часто не диагностируется в течение длительного времени, предполагается, что его фактическая распространенность в 2-3 раза превышает регистрируемую.

Так, например, в исследовании Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) показано, что частота диагностированных случаев СД 2 типа равна частоте недиагностированных.

Между тем СД 2 типа характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности.

По данным исследования Cost of Diabetes in Europe-Type 2 (CODE-2) различные осложнения СД имели 59% больных, причем у 23% обследованных было два, а у 3% – три осложнения и более. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, а цереброваскулярная – у 12% больных.

С целью определения частоты встречаемости СД и его роли в прогнозе пациентов с соматической патологией в одном из крупных стационаров г. Москвы были проанализированы

протоколы патолого-анатомических вскрытий за 2006-2008 гг. При этом выявили, что из 3239 умерших дестабилизация кардио- и цереброваскулярной патологии стала причиной смерти 1510 больных. Таким образом, удельный вес кардиоваскулярной патологии в структуре общей смертности составил 46,6% (А.Л. Верткин, А.С. Скотников, 2008). У 287 этих же пациентов (19%) при жизни был выявлен СД, причем у основной массы (97,1%) – СД 2 типа, и лишь у 2,9% больных – СД 1 типа.

В течение нескольких последних лет у пациентов довольно часто встречается комбинация двух сосудистых катастроф: инфаркта миокарда (ИМ) и инфаркта головного мозга. При этом установить главенствующую роль того или иного заболевания подчас невозможно.

Так, проведя анализ 78 протоколов патолого-анатомических заключений пациентов с ИМ и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) или инфарктом головного мозга, было выявлено, что СД из них имели 17% мужчин и 32% женщин.

Установлено, что при имеющемся СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3-4 раза выше, чем при его отсутствии. Больные с СД 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие ИМ без него.

При этом в структуре расходов на лечение пациентов с данной патологией более 90% приходится на профилактику и терапию его осложнений и только около 10% – собственно на сахароснижающие препараты.

Какие же осложнения СД встречаются наиболее часто? Безусловно, это – диабетическая микро- и макроангиопатия, диабетическая полинейропатия, диабетическая артропатия, диабетическая офтальмопатия и ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая энцефалопатия.

Основной причиной летальности пациентов с СД 2 типа является прежде всего развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий).

Более того, у 84% умерших больных с СД имеется его осложненное течение, и лишь у 16% пациентов на секции не было обнаружено проявлений осложненного течения данного заболевания (А.Л. Верткин, А.С. Скотников, 2008).

Наиболее раннее и частое осложнение СД – диабетическая нейропатия.

По данным разных авторов, она встречается у 90-100% больных СД. Частота поражений нервной системы при этом заболевании прямо пропорциональна его длительности, причем в некоторых случаях она предшествует появлению основных клинических признаков диабета.

Так, у 5% пациентов с манифестацией СД уже имеются симптомы поражения нервной системы, распространенность которых с увеличением длительности заболевания возрастает, составляя 60% при давности диабета более 25 лет (рис.).

Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя у 20% детей и 70% подростков также определяются проявления диабетической нейропатии.

При СД поражаются все отделы нервной системы: центральная (энцефалопатия, миелопатия), периферическая (поли- и мононейропатии) и периферическая вегетативная нервная система (автономная нейропатия).

Диабетическая нейропатия значительно снижает качество жизни больных и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп, ожогов, обморожений и гангрены.

Терапия осложнений СД представляет собой большую медико-социальную проблему как из-за высокой степени инвалидизации больных, так и высоких показателей смертности. В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии – главного виновника сосудистых осложнений, так и для лечения этих и других осложнений СД. Однако долгосрочный прогноз при СД и его осложнениях до сегодняшнего дня остается неутешительным. Связано это с развитием хронических осложнений (микро-, макроангиопатии и нейропатии), влиять на развитие которых крайне сложно.

Одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении нейропатии, является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Ее высокая эффективность и патогенетическое действие доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN).

В исследовании ALADIN-I было показано, что внутривенное введение 600 мг тиоктовой кислоты в течение 3 недель привело к уменьшению клинических проявлений полинейропатии на 65% по сравнению с плацебо.

В исследовании ALADIN-II, продолжавшемся в течение 2 лет, при применении тиоктовой кислоты в дозе 600 или 1200 мг выявлено существенное улучшение проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам по сравнению с плацебо, а также отмечена хорошая переносимость препарата при долговременной пероральной терапии.

В исследовании ALADIN-III после 3 недель внутривенного лечения тиоктовой кислотой

наблюдалось значительное уменьшение неврологического дефицита, улучшение чувствительности и рефлексов. После последующего перорального лечения тиоктовой кислотой в дозе 600 мг 3 раза в сутки отмечалась тенденция к такому же улучшению по сравнению с плацебо.

Результаты исследования ORPIL показали, что у 24 пациентов, участвующих в исследовании, при использовании тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг в сутки в течение 3 недель уменьшались нейропатические симптомы и неврологический дефицит, в то время как частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо.

В исследовании DECAN лечение в течение 4 месяцев пациентов с СД, страдающих кардиоваскулярной формой автономной нейропатии, хорошо переносимой дозой альфа-липоевой кислоты 800 мг в сутки привело к значительному улучшению функции нервных волокон вегетативной нервной системы, что проявилось увеличением вариабельности сердечного ритма.

Исследование SYDNEY-I показало, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 недель приводит к клинически значимому снижению позитивной нейропатической симптоматики.

В метаанализе исследований ALADIN, ALADIN-III, SYDNEY-I, NATHAN-II (неопубликованное), включивших 1258 пациентов, показано, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 недель значительно уменьшает позитивную нейропатическую симптоматику.

Однако необходимо помнить, что основной причиной неэффективности назначаемых патогенетических средств в лечении осложнений СД является его декомпенсация. Главной задачей врача является правильный выбор сахароснижающего препарата и подбор адекватной его дозировки с учетом индивидуальных особенностей пациента и его сопутствующей патологии.

Принимая во внимание сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение для всех имеющихся в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на прогрессирование макрососудистых осложнений и частоту возникновения ИМ и инсульта у пациентов с СД 2 типа.

Широко известно, что современные лекарственные средства, применяемые для лечения СД 2 типа, несмотря на свою высокую сахароснижающую активность, достаточно часто вызывают увеличение массы тела пациентов, что является

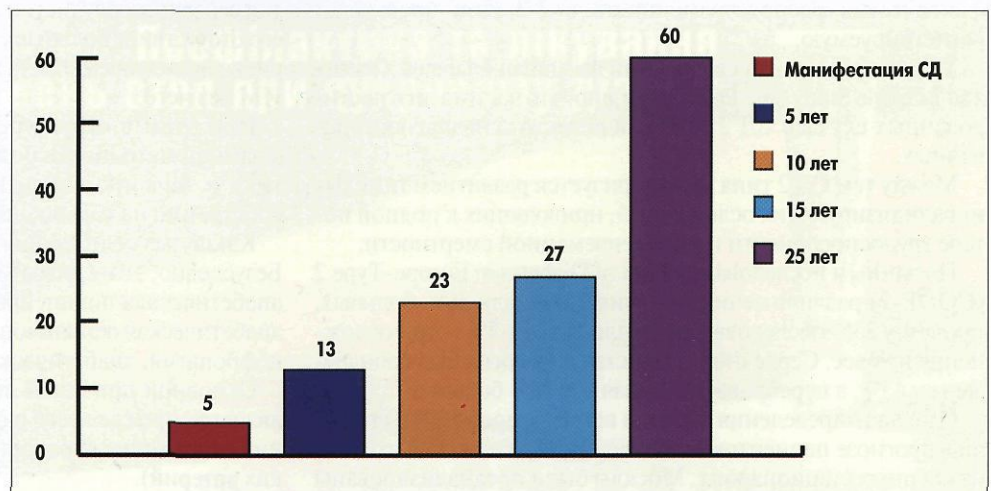


Рис. Поражение нервной системы у пациентов с сахарным диабетом

нежелательным побочным эффектом при использовании данных лекарственных средств у больных с ожирением.

В ряде исследований показано, что прогрессирование ожирения характерно для лечения многими препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами, инсулином. Из антидиабетических средств только бигуаниды (метформин) и в меньшей степени акарбоза обладают анорексигенным и антиадипогенным эффектами. Таким образом, возникла необходимость в создании новых сахароснижающих препаратов, не только обладающих выраженным гипогликемическим действием, но и способствующих снижению массы тела больных.

Миметики инкретина – это принципиально новый класс препаратов для лечения СД 2 типа. Их действие основано на замещении нарушенных при данном заболевании эффектов гормона инкретина глюкозоподобного пептида-1 (ГПП-1).

У здоровых людей ГПП-1 вырабатывается в стенке кишечника, стимулирует первую фазу секреции инсулина и увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина. Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развитие выраженной гипогликемии. ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию как инсулина, так и глюкагона. Он является необходимым компонентом для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе и адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную и панкреатическую секрецию. Действие ГПП-1 на замедление опорожнения желудка представляет интерес в плане влияния на снижение прандиальной гипергликемии. Постпрандиальный рост гликемии четко зависит от скорости опорожнения желудка. Таким образом, ГПП-1, замедляя скорость опорожнения желудка, тормозит поступление компонентов пищи из желудка в тонкую кишку, что оказывает влияние на прандиальное повышение глюкозы.

Кроме того, ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения, а также трансформации неинсулинпродуцирующих клеток в инсулинсекреторные. ГПП-1 обладает рядом важных метаболических эффектов. Он улучшает периферическую чувствительность к инсулину, способствует активному поглощению глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями, влияет на различные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную систему. В результате ГПП-1 оказывает кардио- и нейропротективное действие.

Аминокислотная последовательность инкретина на 50% совпадает с ГПП-1 человека. Исследования *in vitro* показали, что препарат связывается с рецепторами к ГПП-1 и устойчив к инактивации. Кроме того, при его подкожном введении пациентам с СД 2 типа пик концентрации в плазме отмечался через два-три часа, а период полужизни составлял двенадцать часов. Эти фармакологические свойства инкретина позволяют использовать их для лечения в виде двух подкожных инъекций в сутки (перед завтраком и ужином), что достаточно эффективно снижает уровень гликемии на протяжении всех суток.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия инкретинами обеспечивает достоверное улучшение контроля гликемии у этой категории больных. Нужно знать, что миметики инкретина разрешены к применению в качестве дополнительной терапии у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне лечения метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами, комбинацией метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона.

Избыточная масса тела или ожирение отмечается у 85-90% пациентов с СД. Поэтому одним из безусловных мероприятий при лечении этих пациентов является снижение веса за счет изменения образа жизни и характера питания, что приводит к повышению чувствительности к инсулину. К сожалению, применение данного подхода позволяет добиться нормализации показателей гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным заболеванием.

С другой стороны, назначение большинства пероральных сахароснижающих препаратов (за исключением метформина) и инсулинотерапии больным СД 2 типа обеспечивает улучшение контроля гликемии, однако во многих случаях приводит к дальнейшему увеличению массы тела пациентов.

Снижение массы тела было отмечено у 81% больных СД 2 типа, получавших инкретина в течение 2 лет, несмотря на то что в протоколе исследования отсутствовали особые требования по соблюдению диеты и программы физических упражнений.

Преимущества инкретина в отношении снижения массы тела особенно очевидны при анализе результатов сравнительных исследований с препаратами инсулина. В то время как терапия инкретинами в дозе 10 мкг 2 раза в сутки приводила к прогрессирующему снижению массы тела, инсулинотерапия вызывала увеличение массы тела пациентов.

При анализе результатов длительного лечения инкретинами было отмечено статистически достоверное улучшение показателей липидного спектра крови, заключающееся в снижении уровней триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Так, по завершении 82 недель терапии инкретинами изменения перечисленных показателей составили -38,6 мг/дл; -2,4 мг/дл; -1,6 мг/дл и +4,6 мг/дл (от исходных 243,1 мг/дл; 188,2 мг/дл; 116,7 мг/дл и 38,6 мг/дл) соответственно, причем изменения ЛПВП и триглицеридов были статистически значимыми.

В длительных исследованиях применения миметиков инкретина у пациентов с СД 2 типа было отмечено благоприятное влияние препарата на показатели систолического и диастолического артериального давления. Так, в сравнительном исследовании применения инкретина и двухфазного инсулина аспарт в течение 52 недель было отмечено статистически достоверное снижение показателей систолического (в среднем на  $-5 \pm 15$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) и диастолического (в среднем на  $-2 \pm 10$  мм рт. ст.,  $p = 0,03$ ) артериального давления у больных, получавших терапию инкретинами. Назначение двухфазного инсулина аспарт не вызывало изменений артериального давления.

Таким образом, терапия миметиками инкретина, приводящая к нормализации углеводного обмена и уровня гликемии в сочетании с уменьшением массы тела и низким риском гипогликемии, является патогенетической и направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы.

## Вывод

Перечисленные эффекты тиазолидиндионов (альфа-липоевой) кислоты и миметиков инкретина позволяют использовать их для лечения больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии при использовании пероральной сахароснижающей терапии на этапе, предшествующем назначению инсулина, а также фармакотерапии его осложнений.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Лечащий врач», №3, 2009 г.