

## **СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Отражены основные принципы лечения сахарного диабета 2 типа, которые направлены на предотвращение развития и прогрессирования диабетических осложнений. Дана современная классификация таблетированных сахароснижающих препаратов. Рассмотрены классы и группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых в настоящее время в лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, лечение, пероральные сахароснижающие препараты.

Valevich V.E. Modern views on a problem of treatment in patients with diabetes mellitus type 2.

The philosophy of treatment of diabetes mellitus type 2 are mirrored, which one is directed on preventing of development and development of diabetic complications. The modern classification pelleted antidiabetic of drugs is given. The classes and groups per oral antidiabetics of drugs now in use in treatment in patients with diabetes mellitus type 2 are reviewed.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, per oral antidiabetic drugs.

На протяжении последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всём мире. В 1995 году в мире СД страдало около 100 млн. человек, а в 1999 году таких больных насчитывалось уже более 120 млн. человек. По прогнозам экспертов к 2025 году число больных СД может составить 250,3 млн. человек [1,4]. Особенно чётко эта тенденция прослеживается в возрастных группах старше 40 лет и характеризуется сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), который составляет от 85 до 90% от общего количества диабетиков. СД влечёт за собой раннюю инвалидизацию и высокую смертность, занимающую третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1,4,9]. Только 20% из числа больных СД 2 типа достигают возраста средней продолжительности жизни или незначительно превышают его. Длительное время считали, что СД 2 типа вполне безобидное заболевание и поэтому ему не уделялось должного внимания. Однако результаты оценки качества жизни пациентов с лёгким течением СД 2 типа и даже нарушением толерантности к глюкозе в возрасте 35-55 лет показали, что через 11 лет умер каждый пятый пациент [10,11,24]. Перечисленные выше факторы определяют актуальность проблемы СД 2 как в социальном, так и в медицинском плане.

Основная цель терапии СД 2 типа – улучшение компенсации углеводного обмена, которая способна предотвратить развитие и прогрессирование диабетических осложнений (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение зрения, хроническая почечная недостаточность). Именно поэтому современные принципы лечения СД 2 типа включают в себя

мероприятия, направленные на устранение всех составляющих метаболического синдрома, сопровождающих СД 2 типа: нормализация массы тела; поддержание нормогликемии; устранение гиперлипидемии; поддержание нормальных показателей артериального давления; нормализация гемореологических показателей [1,4,6,9,21].

Критерии компенсации СД 2 типа, рекомендуемые ВОЗ, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Цели лечения СД 2 типа (критерии компенсации):

Показатели	Хорошая компенсация	Удовлетворительная компенсация	Плохая компенсация
Гликемия натощак, ммоль/л	4,4 - 6,7	≤ 7,8	> 7,8
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	4,4 - 8,9	≤ 10,0	> 10,0
НbA1c, %	< 8,0	≤ 9,5	> 9,5
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,2	< 6,5	≥ 6,5
ЛПВП, ммоль/л	> 1,1	≥ 0,9	< 0,9
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	< 2,2	≥ 2,2
Артериальное давление, мм. рт. ст.	≤ 140/90	≤ 160/95	> 160/95
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>			
мужчины	< 25	≤ 27	> 27
женщины	< 24	≤ 26	> 26

Для достижения этих целей используются рациональное питание, адекватная физическая нагрузка, медикаментозная терапия – пероральные (таблетированные) сахароснижающие препараты (ПСП), а в случае развития резистентности - комбинированное лечение (ПСП + инсулинотерапия) либо монотерапия инсулином [6,8,9,19,23].

Рациональное питание является залогом успеха в лечении СД 2 типа. Энергетическая ценность рациона должна соответствовать энерготратам пациента и способствовать редукции массы тела. Для достижения отрицательной динамики массы тела рекомендуются субкалорийные диеты (1200-1800 ккал/сут). При нормальной массе тела энергетическая ценность пищи должна составлять: в состоянии покоя – 20 ккал/кг; при лёгкой физической нагрузке – 30 ккал/кг; при средней физической нагрузке – 40 ккал/кг; при тяжёлой – 50 ккал/кг. Количество углеводов составляет 50-60% от калорийности рациона с ограничением рафинированных углеводов. Рекомендуется включать в рацион 30-40 г/сут пищевых волокон или клетчатки (пищевые продукты: крупа, овощи, ягоды, грибы; отруби). 25% энергетической ценности пищи должны составлять жиры, из них – 15% растительные масла. 15% калорийности рациона должно быть представлено белками (около 1-1,5г/кг), белки животного происхождения должны составлять 50%, так как содержат незаменимые аминокислоты [1,4,6,9].

Положительная роль физических нагрузок в терапии СД 2 типа не вызывает сомнений: снижение жировой ткани и увеличение мышечной. Объём

физической нагрузки определяется возрастом пациента, наличием диабетических осложнений, сопутствующей сердечно-сосудистой и /или респираторной патологии. Чаще всего рекомендуются физзарядка, ходьба, бег трусцой, использование различных видов тренажёров [6,9].

Одновременно с рациональным питанием и физическими упражнениями в качестве стартового метода лечения СД 2 типа рекомендуются ПСП [4,5,6,8,9]. Наиболее часто используемыми остаются производные сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз, регуляторы постпрандиальной гликемии (таблица 2).

Таблица 2. Основные классы пероральных сахароснижающих препаратов.

Международное и коммерческие названия препарата	Доза в таблетке	Производитель
<b>Производные сульфонилмочевины</b>		
<i>I генерация</i>		
Хлорпропамид	250 мг	Pofa, Польша
<i>II генерация</i>		
Глибенкламид: Глибенкламид	5 мг	Белмедпрепараты, РБ
Мавинил	5 мг, 3,5 мг	Berlin Chemi, Германия
Даопил	5 мг	Hoechst, Германия
Эуглюкоп	5 мг	Pliva, Хорватия
Гликлазид: Гликлазид	80 мг	Rivopharm, Швейцария
Диабетон	80 мг	Servier, Франция
Предиан	80 мг	Zorka, Югославия
Гликвидон: Глюренорм	30 мг	Boehringer Ingelheim Pharma, Австрия
Глипизид: Глипизид	5 мг, 10 мг	CSC, Италия
Мишдиаб	5 мг	Leciva, Чехия
<i>III генерация</i>		
Глимепирид: Амарил	1,2,3,4,6 мг	Aventis, Германия
<b>Регуляторы панкреатической гликемии</b>		
Релаглинид: Ново-Норм	0,5; 1; 2 мг	Novo Nordisk, Дания
Патеглинид: Старликс	60; 120 мг	Novartis, Швейцария
<b>Бигуаниды</b>		
Метформин	500 мг	Pofa, Польша
Сиофор	500, 850 мг	Berlin Chemi, Германия
<b>Ингибиторы альфа-глюкозидаз</b>		
Акарбоза: Глюкобай	50, 100 мг	Bayet, Германия
<b>Балластные вещества</b>		
Гуарем	1 пакетик (5 г)	Orion Pharmaceutica, Финляндия
<b>Гвозолидиндионы</b>		
Гроглитазон	200, 400, 600 мг	Eli Lilly, США
Пиоглитазон	300 мг	Eli Lilly, США

Производные сульфонилмочевины. Основным органом-мишенью производных сульфонилмочевины (СМ) являются  $\beta$ -клетки панкреатических островков. Данные препараты связываются на мембране  $\beta$ -клеток со своими специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь  $\beta$ -клеток приводит к дегрануляции и выбросу инсулина в кровь путём экзоцитоза. К экстрапанкреатическим эффектам СМ относят: потенцирование действия инсулина на мышечную ткань и печень за счёт стимуляции поглощения глюкозы; угнетение глюконеогенеза; ингибирование секреции глюкагона;

способность увеличивать количество инсулиновых рецепторов на клеточных мембранах [5,9,14].

Показанием для назначения препаратов СМ служит: СД 2 типа у лиц с нормальной и избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>), длительность диабета до 10-15 лет.

Среди побочных эффектов препаратов СМ (3-5% случаев) наиболее часто отмечаются гипогликемии, особенно опасные для пациентов с сердечно-сосудистой патологией в связи с возможностью развития инфарктов и инсультов; диспептические расстройства (саливация, тошнота, нарушения стула, холестаза); аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, дерматиты); угнетение функции костного мозга [5,6,8,14].

СМ I генерации, использовавшиеся с начала 60-х годов, в настоящее время уступили своё место более активным препаратам II генерации, которые имеют меньшее число побочных эффектов.

Глибенкламид (манинил, даонил, эуглюкон) – препарат СМ II генерации, обладающий длительным гипогликемизирующим действием и вызывающий достоверное возрастание уровня инсулина. Глибенкламид наиболее часто используемый препарат и является «золотым стандартом» лечения СД 2 во всём мире и в нашей стране в частности. Начало сахароснижающего эффекта развивается через 40 мин после приёма, пик концентрации достигается через 2 часа, продолжительность действия – 10-12 часов. Метаболизируется в печени, выводится в виде метаболитов: 50% с мочой, 50% с желчью. Максимально допустимая доза препарата 20 мг/сут. В настоящее время применяется новая лекарственная форма данного препарата с микронизированным активным веществом, улучшающим его резорбционные свойства. Это позволило сократить дозу с 5 мг до 3,5 мг при прежнем сахароснижающем эффекте и, возможно, при менее выраженном побочном действии его. Препарат принимают 2 раза в сутки за 30-40 мин до еды [5,6,8,9,14].

Гликвидон (глюренорм). Поскольку 95% глюренорма выделяется через кишечник, это практически единственный препарат, который можно назначать больным с диабетической нефропатии не опасаясь её прогрессирования. Гипогликемизирующее действие глюренорма начинается через 40 мин после приёма пищи, своего пика достигает через 2 часа и продолжается до 6-8 часов. Максимально допустимая доза препарата 180 мг/сут. Принимают препарат 2-3 раза в день за 30-40 мин до еды [4-6,8,9,18].

Гликлазид (диабетон, диамикрон). Препарат наряду с выраженным гипогликемизирующим эффектом оказывает гемобиологическое действие (ослабление агрегации и адгезии тромбоцитов, угнетение пристеночного фибринолиза, активизация сосудозащитного синтеза простаглицина). Эти эффекты при длительном применении гликлазида приводят к снижению риска развития и прогрессии поздних осложнений СД. Сахаропонижающее действие препарата начинается через 30 мин после приёма, максимальная концентрация отмечается через 2-3 часа, продолжительность действия 12 часов. Метаболизируется гликлазид в печени, на 60-70% выводится почками. Максимальная доза препарата 320 мг/сут. Принимают препарат 2 раза в день за 30-40 мин до еды.

Диабетон МВ – новый гипогликемизирующий препарат, созданный на основе добавления к активному веществу (гликлазиду) гидрофильного матрикса. Благодаря этому процесс высвобождения активного вещества в желудочно-кишечном тракте носит ступенчатый характер. Постепенное всасывание препарата позволяет обеспечить эффективный 24-часовой контроль гликемии при однократном приёме [6,8,9,20,23].

Глипизид (минидиаб) – обладает выраженной экстрапанкреатической гипогликемизирующей активностью, что является основным его отличием от других препаратов СМ. Кроме того, глипизид обладает способностью вызывать быстрое высвобождение инсулина (через 30 мин) и поддерживает гиперинсулинемию в течение суток. Инактивируется препарат в печени, в 90% экскрегируется с мочой. Принимают глипизид 2-3 раза в день, максимальная доза до 40 мг/сут [4-6,8,9].

Глимепирид (амарил) – новый препарат СМ III генерации. Амарил связывается на мембране  $\beta$ -клетки с другим рецептором, чем остальные препараты СМ, причём в несколько раз быстрее. Это обеспечивает инсулинсберегающий эффект, снижает риск развития гипогликемии. Амарил облегчает поступление глюкозы в клетки сердца по независимому от инсулина пути, что особенно важно для нормализации обмена веществ в сердечной мышце при диабете. Препарат принимается 1 раз в день, максимальная доза – 6 мг/сут [6,8].

Бигуаниды (меформин, сиофор). Не оказывают влияния на секрецию инсулина и не способны к действию в условиях отсутствия инсулина. Основной механизм действия бигуанидов заключается в повышении скорости утилизации глюкозы мышцами за счёт активации анаэробного гликолиза; угнетение глюконеогенеза; замедление абсорбции глюкозы и жиров в кишечнике (этот механизм считается вторичным); снижают риск тромбообразования путём активации фибринолиза. Показания для назначения бигуанидов: СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением; инсулинорезистентность (особенно в сочетании с ожирением). Бигуаниды можно комбинировать с препаратами СМ, ингибиторами альфа-гликозидазы, инсулином. Основными противопоказаниями к назначению этих препаратов являются: кетоацидоз, коматозные и прекоматозные состояния, беременность и лактация, острые инфекции, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, хирургические вмешательства, нарушение функции почек и печени, заболевания лёгких с явлениями гипоксии [4-6,8,9,13].

Регуляторы прандиальной гликемии – препараты, позволяющие в большей степени контролировать уровень глюкозы в крови непосредственно после еды, так как стимулируют раннее высвобождение инсулина и только в присутствии глюкозы. Ново-Норм является аналогом бензойной кислоты. Препарат рекомендуется принимать за 15 минут до каждого основного приёма пищи. Концепция, лежащая в основе препарата: «приём пищи – приём препарата, пропуск приёма пищи – пропуск приёма препарата» привлекательна и с позиции максимальной гибкости жизненного стиля. Старликс в отличие от других стимуляторов секреции инсулина связывается на очень непродолжительное время (0,5-2 с), стимулирует секрецию эндогенного инсулина также недолго, замедляет процесс истощения  $\beta$ -клеток; не оказывает

кардиотоксический эффект. Старликс рекомендуется принимать непосредственно перед едой (за 1 мин). При пропуске пищи необходимо пропускать и приём препарата [6,8,12].

Акарбоза (глюкобай) – конкурентно и обратимо ингибирует ферменты альфа-глюкозидазы и тем самым замедляет абсорбцию глюкозы в тонком кишечнике. С целью снижения побочных реакций (метеоризм, диарея, абдоминальные боли) лечение начинают с приёма препарата в низких дозах (0,025-0,05 г) однократно перед сном. При отсутствии побочных проявлений дозу препарата увеличивают с интервалом в 10-14 дней [7,9,22,23].

Гуарем – бескрахмальный, не всасывающийся в кишечнике полисахарид, который благодаря гелеобразующему свойству значительно увеличивает вязкость жидкой пищи и за счёт утолщения диффузионного слоя углеводов около ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки замедляет их всасывание, способствуя нормализации прандиальной гликемии. Препарат можно добавлять к напиткам (сок, молоко, вода) [5-8].

Тиозолидиндионы (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон) – новый класс гипогликемизирующих средств, механизм действия которых заключается в снижении гепатической продукции глюкозы и активации её утилизации в периферических тканях (в печени, мышцах, жировой ткани), за счёт уменьшения степени инсулинорезистентности. Однако, троглитазон (Резулин) способен угнетать кроветворение, нарушать функцию печени, поэтому в настоящее время используются в клинической практике для коррекции инсулинорезистентности, только препараты пиоглитазона (Авандиа) и розиглитазона (Актос) [6,8,16].

Если приём ПСП в максимальных дозах не позволяет достигнуть компенсации углеводного обмена, то к лечению подключают небольшие дозы инсулина. Чаще используют введение инсулина пролонгированного действия в 22-23 часа перед сном, это позволяет более эффективно подавить продукцию глюкозы печенью, которая максимально повышается в ранние утренние часы. Если же и комбинированная терапия неадекватно компенсирует углеводный обмен, назначается базис - болюсный режим инсулинотерапии [2,3,17,19].

Литература:

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М.: Медицина, 1994. – 345 с.
2. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И.И. Практика инсулинотерапии. – Springer, 1990. – 365 с.
3. Генут С. Применение инсулинотерапии при инсулиннезависимом сахарном диабете. – М., 1992. – 60 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 402 с.
5. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. – Киев, 1997. – 108 с.
6. Мохорт Т.В., Холодова Е.А. Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа. – Мн., 2002. – С. 21-75.
7. Мохорт Т.В., Корень М.С. Применение акарбозы и амилина в терапии сахарного диабета. // Медицинские новости – 1997. - №10 – С. 58-60.

8. Забаровская З.В., Мулярчик О.В., Шепелькевич А.П. Таблетированные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2 типа. – Мн., 2002. – С. 3-34.
9. Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Современные принципы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. // Медицинские новости – 1995. - №4 – С. 2-10.
10. Baron A., Neumann C. PROTECT Interim: a large multicenter study with type II diabetes. // *Clinical Therapeutics*. – 1997. - 19 (2): 282-295.
11. Gefalu W.T. *Practical Guide to Diabetes Management*. – Medical Information Press, 1998. – P. 1-244.
12. Fuhlendorf J., Rosman P., Kofod H. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involutes both common and distinct processes. // *Diabetes*. – 1998. – 47: 345-351.
13. Grant P.J. The effects of high and medium dose metformin therapy of on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol.19 (Suppl. 1): 64-66.
14. Groop L.C. Sulfonylureas in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. // *Diabetes Care*. – 1992. – Vol.15 (Suppl. 6): 737-754.
15. Harrower A., Wong C. Comparison of secondary failure between three-second generation sulfonylureas. // *Diabetes Research*. – 1990. – 13: 19-21.
16. Hofman C.A., Colca J.R. New oral thiazolidinedione antidiabetic agent act as insulin sensitizers. // *Diabetes Care*. – 1992. – Vol.15 (Suppl. 9): 1075-1078.
17. Johnson J.L., Wolf S.L., Kabadi U.M. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. // *Arch. Inter. Med*. – 1996. - 156: 256-264.
18. Limmer J., Klahre H. Experiences with glurenorm from worldwide clinical investigation. // *Diabet. Croat*. – 1996. - 5: 481-500.
19. Lotz N., Bachman W. Sulfonylurea and insulin combination therapy in type II diabetes. // *Diabetes News*. – 1996. – XVII (1): 6-8.
20. Palmer K.J., Brogden R.N. Focus on Gliclaside. // *Drugs*. – 1993. – 46 (1): 92-125.
21. Tiengo A., Avogaro A., Del Prato S. Pathogenesis and therapy of plurametabolic syndrome. // *Nutr. Metab. cardiovasc. Dis*. – 1996. - 6: 187-192.
22. Toeller M. ? – Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus subjects. // *Eur. J. Clin. Invest*. – 1994. - Vol.24 (Suppl. 3): 31-35.
23. Wolffenbuttel B., Graal M. New treatment for patients with diabetes mellitus type 2. // *Postgrad. Med. J*. – 1996. – 72 (853): 657-662.
24. Zimmet P., Cohen M. *Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus*. – Science Press, 1997. – P. 1-56.