



Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции

Д. м. н., проф. О.Д. ОСТРОУМОВА, к. м. н. А.А. ЗЫКОВА

В статье дана характеристика метаболического синдрома. Обоснована необходимость терапии метформином у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета. Представлены данные, говорящие о том, что оригинальный метформин продленного действия Глюкофаж® Лонг с удобной схемой приема (один раз в сутки) позволяет существенно повысить приверженность больного к лечению и, как следствие, эффективность терапии в целом. На основании данных РКИ установлено: в отличие от метформина в традиционных лекарственных формах, Глюкофаж® Лонг значительно снижает вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Частое сочетание таких заболеваний, как висцеральное ожирение, нарушения углеводного, липидного обменов, расстройства дыхания во время сна, артериальная гипертензия (АГ), а также наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для их объединения в самостоятельный синдром, получивший название метаболического. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) следующим образом оценили ситуацию по распространенности метаболического синдрома (МС): «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической ка-

тастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%». Актуальность данной проблемы для врача любой специальности обусловлена по крайней мере тремя причинами. Во-первых, высокой распространенностью МС среди населения – до 24%. Во-вторых, у пациентов с МС самый высокий риск возникновения СД в ближайшее время. Так, результаты метаанализа трех проспективных исследований – IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), MDCDC и SAHS (San Antonio Heart Study) – продолжительностью 5–7,5 лет, в кото-

рых отслеживались случаи развития СД у различных групп обследованных лиц, показал, что при наличии МС и нарушенной толерантности к глюкозе риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушенной толерантностью к глюкозе без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза больше, чем у практически здоровых людей. Наконец, в-третьих, у лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Так, по данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказался в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС. В другом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано: у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52.

Определение МС. Метаболический синдром характеризуется



увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией.

Критерии диагностики МС. Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ (артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- снижение концентрации ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- НТГ – глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС. Основными патогенетическими механизмами МС и его осложнений служат ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. В этой связи главными целями лечения больных с МС следует считать:

- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, СД;
- снижение массы тела;
- хороший метаболический контроль;
- достижение оптимального уровня АД;
- нормализация ночного дыхания.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть фор-

мирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий и должно проходить параллельно. В случае преобладания у больного изменений углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к глюкозе, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано назначение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Одним из таких препаратов является метформин (Глюкофаж). Этому препарату уделяют особое внимание потому, что, по данным исследования DPP (Diabetes Prevention Program, 2006), у пациентов с высоким риском развития СД 2 типа на фоне терапии метформином в течение в среднем 2,8 лет отмечалось снижение числа новых случаев диабета на 31% по сравнению с плацебо. Относительно недавно в России появилась особая лекарственная форма метформина – Глюкофаж Лонг, который можно принимать один или два раза в день. Однократный прием в сутки, безусловно, более удобен для пациента, повышает приверженность к лечению и таким образом и его эффективность.

Оценке приверженности к терапии различными формами метформина (обычной и пролонгированной) и связанной с этим эффективности лечения было посвящено ретроспективное наблюдательное исследование Луизы Донли (Louise A. Donnelly) и соавт. Авторы изучали соблюдение схемы терапии и эффективность контроля гликемии с использованием баз данных пациентов, проживающих в округе Тейсайд (Великобритания), которые получали лечение метформином. Метформин в стандартной лекарственной форме (немедленного высвобождения) получали 10 772 пациента, метформин пролонгированного действия – 137 пациентов. В целом соблюдение схемы терапии было выше в группе пре-

парата пролонгированного действия (80%) по сравнению с пациентами, принимавшими препарат с немедленным высвобождением (72%, $p = 0,0026$). У 40 пациентов с достаточным количеством данных для анализа соблюдения терапии, у которых имела место смена терапии с метформина немедленного высвобождения

При наличии у пациента нарушенной толерантности к глюкозе, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития сахарного диабета или атеросклероза показано назначение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Одним из таких препаратов является метформин (Глюкофаж).

дения на метформин пролонгированного действия, соблюдение схемы лечения повысилось почти на 30% (с 62% в группе лекарственной формы с немедленным высвобождением до 81% в группе приема пролонгированной формы ($p < 0,0001$)). Таким образом, в этом исследовании применение метформина пролонгированного действия (Глюкофаж Лонг) способствовало более тщательному соблюдению режима терапии по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения.

Другим важным преимуществом (помимо повышения приверженности больных к лечению и, следовательно, его эффективности) Глюкофажа Лонг над обычным метформином является меньшая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного



тракта. Так, Лоуренс Блонд (Lawrence Blonde) и соавт. выполнили ретроспективный анализ данных 471 пациента с СД 2 в 4 исследовательских центрах США. Пациенты в течение 1 года до включения в исследование получали метформин в любой лекарственной форме. В анализе использовались данные 468 пациентов: 310 получали Глюкофаж Лонг (из них 213 человек до Глюкофажа Лонг когда-либо ранее получали метформин немедленного высвобождения, 65 человек получали Глюкофаж Лонг впервые и 32 человека, принимающих Глюкофаж Лонг, ранее принимали какие-то другие сахароснижающие препараты) и 158 принимали метформин немедленного высвобождения.

Средняя доза Глюкофажа составила 1258 мг (500–2500 мг) и 1282 мг (500–2550 мг) в группе метформина немедленного высвобождения. Важно отметить, что в группе Глюкофажа Лонг 25% больных (то есть каждый четвертый участник!) стали принимать его именно из-за выраженных гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне приема обычных форм метформина. Соответственно, в группе Глюкофажа Лонг были сконцентрированы лица с заведомой повышенной чувствительностью к метформину со стороны желудочно-кишечного тракта. Тем не менее частота любых гастроинтестинальных побочных эффектов была сопоставима между группами лече-

ния препаратом Глюкофаж Лонг и метформином немедленного высвобождения (11,4% против 11,4%, $p = 0,86$). Статистических различий в частоте отдельных гастроинтестинальных побочных эффектов (диарея, тошнота, диспепсия, боли в животе, запоры, рвота и др.) между ними выявлено не было. Дополнительно проводился анализ в отдельно выделенной группе из 205 пациентов, которые до назначения препарата Глюкофаж Лонг принимали обычные формы метформина в течение 1 года. Было установлено, что в период приема метформина немедленного высвобождения значительно большая часть пациентов отмечала любые побочные эффекты со стороны желудочно-



Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизирует глюкозу клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Всасывание. После перорального приема дозы в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 часов. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 часа. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Всасывание метформина из таблеток пролонгированного высвобождения не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение. Связь с белками плазмы незначительна. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. При обычных терапевтических дозах кумуляции метформина в плазме не наблюдается, за исключением случаев нарушения функции почек. Средний объем распределения колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм и выведение. Метформин не участвует в обмене веществ и, поскольку связь с белками плазмы незначительна, метаболизируется в несвязанной форме. Метаболитов у человека не обнаружено. Метформин выводится в неизменном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов. При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

Противопоказаниями к приему данного препарата являются:

- повышенная чувствительность к метформину гидрохлориду или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
 - дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
 - состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);



кишечного тракта по сравнению с последующим периодом смены терапии на Глюкофаж Лонг (26,3% против 11,7%, $p = 0,0006$). Также достоверно различалась частота развития диареи: во время приема метформина немедленного высвобождения этот побочный эффект отмечался у 18,1% участников по сравнению с 8,3% после смены терапии на Глюкофаж Лонг ($p = 0,0084$). Поскольку нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта – самый частый побочный эффект именно при инициации терапии метформином, эти события были отдельно проанализированы у лиц, впервые получавших Глюкофаж Лонг и впервые получавших лечение метформином немедлен-

ного высвобождения. В результате при старте терапии с обычных форм метформина (то есть немедленного высвобождения) гастроинтестинальные явления в течение 1 года лечения встречались достоверно чаще (в 19,8% случаев) по сравнению с метформином XR (в 9,23% случаев, $p = 0,04$).

К дополнительным очень важным эффектам метформина следует отнести его свойство способствовать уменьшению массы тела, некоторому снижению АД и положительное влияние на липидный обмен. Инсулинорезистентность и возникающая при этом состоянии компенсаторная гиперинсулинемия затрагивают ряд механизмов регуляции АД: повышается тонус симпатно-адреналовой

системы, увеличивается реабсорбция натрия и воды почками, изменяется мембранный транспорт катионов в гладкомышечных клетках сосудов, нарушается функция эндотелия и др. Указанные механизмы могут вносить существенный вклад в развитие АГ при МС. В ряде клинических исследований было отмечено влияние метформина на уровень АД у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа. Так, по данным Ю.А. Карпова и соавт., у больных с абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе на фоне терапии метформином в дозе 1700 мг/сут в течение 16 недель наряду со снижением массы тела (в среднем на 2,9 кг), улучше-

- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность, период грудного вскармливания;
- лактоацидоз (в том числе и в анамнезе);
- применение в течение не менее двух дней до и в течение двух дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут).

Препарат следует применять с осторожностью у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. Препарат Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия назначают внутрь. Таблетки проглатывают, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день) или во время завтрака и ужина (2 раза в день). Таблетки следует принимать только во время еды. Обычная начальная доза Глюкофажа Лонг пролонгированного действия 500 мг: 1 таблетка 1 раз в день во время ужина. При переходе с препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия должна быть равной суточной дозе препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента. Дозу можно увеличивать через каждые 10–15 дней. Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно не менее 2 раз в год.

Побочное действие препарата представлено в порядке снижения значимости. Со стороны нервной системы часто – это нарушение вкуса (металлический привкус во рту – 3%). Из желудочно-кишечных нарушений наиболее распространены тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи, разделив суточную дозу на 2 приема в день. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Побочные эффекты со стороны кожи и подкожной клетчатки встречаются очень редко – это такие кожные реакции, как эритема, зуд, крапивница. Очень редко отмечен лактоацидоз. У пациентов, получавших лечение метформином длительное время, может наблюдаться снижение всасывания витамина B_{12} , сопровождающееся снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитах; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Нереконструируемые комбинации.

Прием алкоголя повышает риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.





нием показателей гликемии и липидного обмена отмечалось снижение уровня систолического АД, по данным суточного мониторинга, как в дневные, так и в ночные часы, а также уменьшение показателей нагрузки давлением в период ночного сна.

Как известно, основными характеристиками дислипидемии при инсулинорезистентности являются: повышение концентрации триглицеридов (ТГ) крови, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также наличие более мелких и плотных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих высокой степенью атерогенности. Следовательно, для больных с инсулинорезистентностью наиболее характерно наличие дислипидемии IV или II Б типов. На фоне лечения метформином отме-

чается уменьшение нарушений липидного спектра крови, связанных с инсулинорезистентностью. Уровень ТГ крови снижается в среднем на 20–30%. Снижение уровня ТГ происходит главным образом за счет уменьшения содержания в сыворотке крови ЛПОНП. В результате восстановления чувствительности гепатоцитов и их липопротеидлипазы к инсулину продукция ЛПОНП печенью уменьшается, а элиминация – увеличивается. Высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП под действием липопротеидлипазы апопротеины и фосфолипиды идут на построение ЛПВП. Таким образом, увеличение клиренса ЛПОНП сопровождается повышением образования ЛПВП. Не исключено также, что метформин оказывает прямое влияние на метаболизм ЛПВП в печени путем воздействия на активность печеночной

липазы и синтез белка Apo-A-I. Некоторое снижение уровня общего холестерина крови (в среднем на 10%), наблюдающееся на фоне лечения метформином, по-видимому, является вторичным по отношению к снижению уровня ЛПОНП, так как препарат не влияет на синтез холестерина в печени.

Таким образом, у нас появился оригинальный метформин пролонгированного действия Глюкофаж Лонг с удобной схемой приема (один раз в сутки), что позволяет существенно повысить приверженность к лечению, а следовательно, его эффективность. Данный препарат также значительно снижает вероятность появления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые являются самым частым побочным эффектом метформина в традиционных лекарственных формах. ☺

Литература С. 62 →

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие особой осторожности.

Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® Лонг под контролем уровня гликемии.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета-2-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции бета-2-рецепторов.

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} .

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют за канальцевые транспортные системы.

Применение метформина должно быть прекращено за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять содержание и/или клиренс креатинина в сыворотке: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. Терапию препаратом Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия рекомендуется начинать после оценки функции почек. При снижении клиренса креатинина функцию почек следует контролировать не реже 2–4 раз.

Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.