

Междисциплинарный подход к проблеме сахарного диабета 2 типа: новые пути решения

Сахарный диабет (СД) – заболевание, поражающее практически все системы организма и представляющее собой сложную междисциплинарную проблему.

Сегодня очевиден тот факт, что достижение целевых значений уровня глюкозы крови является недостаточным условием адекватной терапии – лечение СД требует комплексного подхода. Для разностороннего рассмотрения этой проблемы в рамках тематического круглого стола собрались ведущие отечественные специалисты в области эндокринологии, нефрологии и психиатрии.

Принципам эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа посвятил свое выступление **руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.**

– В 2008 г. доказательная база по лечению СД 2 типа пополнилась результатами трех крупных исследований. Полученные данные позволили сделать новые выводы относительно принципов лечения больных с этой патологией. Первыми были обнародованы результаты клинического исследования ACCORD, определявшего, достижимо ли снижение риска макро- и микрососудистых осложнений путем агрессивной нормализации уровня глюкозы крови у больных СД 2 типа. Исследование включало 10 251 пациента высокого риска, которые были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы проводилась агрессивная терапия с целью поддержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на уровне <6,0%; пациентам 2-й группы назначалась стандартная терапия, обеспечивающая уровень HbA1c в пределах 7,0-7,9%.

Средние характеристики участников исследования ACCORD: уровень HbA1c – 8,3%; продолжительность СД – около 10 лет; возраст – 62,2 года. Большинство пациентов имели избыточную массу тела. Контингент пациентов, включенных в ACCORD, в целом соответствовал общей популяции больных СД 2 типа в Украине (согласно эпидемиологическим исследованиям средний уровень HbA1c украинских пациентов соответствует 8,39%).

Пациенты в группе интенсивного контроля получали комплексную сахароснижающую терапию: метформин (95% пациентов), препараты сульфонилмочевины, в частности глимепирид (78%), тиазолидиноны; кроме того, 77% пациентов назначалась инсулинотерапия, в том числе ранняя интенсивная. В результате показатель гликозилированного гемоглобина был снижен практически до уровня нормы (средний HbA1c составил 6,4%). Таким образом, достигнутый результат свидетельствует о компенсации заболевания в группе интенсивного контроля. С другой стороны, интенсивная терапия в исследовании ACCORD обусловила повышенный риск развития гипогликемии. В целом тяжелые гипогликемические состояния, требующие медикаментозной помощи, отмечались

у пациентов из группы интенсивного контроля примерно в 3 раза чаще, чем в группе стандартной терапии.

Несмотря на достигнутый эффективный контроль гликемии, лечение по программе интенсифицированного контроля в исследовании ACCORD было прекращено досрочно – в группе, получавшей интенсивную сахароснижающую терапию, было отмечено увеличение общей смертности на 22%. Таким образом, агрессивный контроль уровня HbA1c сопряжен с повышенной частотой гипогликемических состояний и небезопасен для пациентов.

Важные данные были получены в исследовании VADT, преследовавшем аналогичную цель. Исследование включало 1791 пациента с СД 2 типа (средняя длительность СД – 11,5 года, уровень HbA1c – 9,4%), которые также были разделены на группы интенсивной и стандартной терапии. В группе интенсивного контроля 95% больных получали инсулин; кроме того, пациентам с нормальной массой тела назначалась комбинация метформина и розиглитазона, а больным с избыточным весом – комбинация розиглитазона и глимепирида. В результате интенсивной терапии был достигнут средний уровень HbA1c 6,9% (по сравнению с 8,4% в группе стандартной терапии), причем снижение уровня HbA1c происходило медленнее, чем в исследовании ACCORD. Таким образом, риск гипогликемии в группе интенсивного контроля исследования VADT был менее выражен, что и отразилось в достигнутых результатах: за 6 лет наблюдения не выявлено статистически достоверных различий по уровню кардиоваскулярной смертности и риску осложнений между группами интенсивной и стандартной терапии. Но вопрос о том, какая тактика лечения пациентов с СД 2 типа будет наиболее результативной, все еще оставался открытым.

Пролить свет на эту проблему помогло независимое проспективное рандомизированное исследование ADVANCE, включившее 11 140 пациентов в разных странах мира и ориентированное на постепенное достижение оптимальных показателей гликемии. На сегодня это самое крупное исследование в мировой диабетологии, ориентированное на достижение жестких конечных точек, что особенно важно, поскольку положительное влияние на суррогатные и жесткие конечные точки далеко не всегда совпадает.

Участников исследования ADVANCE также разделили на группы интенсивного и стандартного контроля гликемии. Исходные данные пациентов, включенных в исследования ACCORD и ADVANCE, в целом сопоставимы. Все больные раньше уже получали необходимую при СД терапию.

Интенсивный контроль гликемии осуществлялся пошагово. Обязательным являлось назначение гликлазида с мофидицированным высвобождением (гликлазида MR), далее по необходимости

добавляли другие пероральные сахароснижающие препараты с целью достижения целевого уровня HbA1c (<6,5%). Среди участников исследования были как пациенты с нормальным артериальным давлением (АД), так и с артериальной гипертензией (АГ). В результате в рамках двух групп были выделены подгруппы более интенсивного контроля АД. С этой целью использовалась фиксированная комбинация периндоприла и индапамида.

Гликлазид MR был выбран для контроля гликемии в группе интенсивного лечения благодаря ряду преимуществ. Так, препарат обладает пролонгированным действием (однократный прием обеспечивает эффективный контроль гликемии в течение 24 ч).

В международных эпидемиологических реестровых исследованиях было показано, что у больных, получавших терапию препаратами сульфонилмочевины нового поколения, в частности гликлазидом MR, риск развития новых случаев инфаркта миокарда был значительно ниже, чем у пациентов, лечившихся средствами старого поколения.

Применение гликлазида MR в исследовании ADVANCE позволило постепенно снизить уровень гликозилированного гемоглобина (главное отличие этого исследования состояло именно в постепенном снижении гликемии, что сопровождалось низким риском развития гипогликемических состояний). Следует отметить, что инсулинотерапию в группе интенсивного контроля исследования ADVANCE получали всего 40% пациентов. Таким образом, терапия гликлазидом MR позволила достичь целевых показателей HbA1c при значительно меньшей частоте назначения инсулина, чем в других исследованиях. В исследование включали пациентов со значительным «стажем» СД. При этом на фоне терапии гликлазидом MR у 20% больных уровень HbA1c соответствовал нормальным показателям (<6%), а у 44% пациентов не превышал целевого значения (<6,5%). В целом у абсолютного большинства лиц уровень HbA1c оставался на уровне <7%. Вместе с тем интенсивный контроль гликемии в исследовании ADVANCE сопровождался в 10 раз меньшим количеством эпизодов гипогликемии, чем в исследовании ACCORD.

Таким образом, впервые была показана высокая гипогликемическая активность назначаемого лечения на фоне низкого риска гипогликемических состояний. В результате у пациентов, получавших терапию на основе гликлазида MR, зафиксировано статистически достоверное снижение риска развития микрососудистых осложнений. Отмечена тенденция к снижению общей (на 7%) и кардиоваскулярной (на 12%) смертности, что немаловажно, если учитывать данные исследования ACCORD. Минимальная смертность отмечена



Б.Н. Маньковский



Д.Д. Иванов



О.С. Чабан



в группе пациентов, получавших параллельно с интенсивным контролем гликемии антигипертензивную терапию комбинацией периндоприл/индапамид. Показано, что периндоприл/индапамид на 14% снижают общую смертность и на 18% – риск сердечно-сосудистой смерти. Помимо этого, у больных, получавших один из перечисленных препаратов, на 14% снижается вероятность возникновения сердечно-сосудистых и на 21% – почечных осложнений.

О поражении почек при СД и АГ, а также о результатах исследования СКИФ рассказал **вице-президент Украинской ассоциации нефрологов, главный детский нефролог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Дмитрий Дмитриевич Иванов.**

– Диабетическая болезнь, гипертензивная нефропатия, хроническая болезнь почек, а также ишемическая нефропатия относятся к группе нефрологических заболеваний, сопряженных с высоким кардиоваскулярным риском. Перечисленные патологии представляют собой серьезную междисциплинарную проблему, так как основная причина смерти пациентов с данными заболеваниями – это кардиоваскулярные события.

Диабетическая болезнь почек представляет собой сочетание СД и хронической болезни почек, то есть снижения уровня клубочковой фильтрации в течение более 3 мес. Гипертензивная нефропатия – поражение почек, возникающее как следствие АГ; ишемическая нефропатия развивается вследствие атеросклеротического поражения сосудов.

Прогрессирование хронической болезни почек на фоне АГ сопровождается развитием микроальбуминурии и снижением уровня клубочковой фильтрации и приводит к значительному повышению кардиоваскулярного риска.

Выделяют такие маркеры поражения почек при СД, как:

- АГ (уровень АД >135/80 мм рт. ст.);
- альбуминурия (>30 мг/мл);
- анемия (Hb <120 г/л);
- снижение скорости клубочковой фильтрации (<90 мл/мин).

Скрининг пациентов с целью выявления диабетической нефропатии проводится через 5 лет после установления

диагноза при СД 1 типа, а при СД 2 типа – непосредственно после установления диагноза. При этом определяется скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина крови, а также альбумина/креатинина мочи.

Украинское эпидемиологическое исследование СКИФ проводилось с целью определения распространенности и степени выраженности поражения почек (по скорости клубочковой фильтрации) у пациентов с СД 2 типа и АГ, находящихся на лечении в условиях стационара. Исследование включало 1,5 тыс. больных и охватило различные регионы Украины.

По данным СКИФ, наличие микроальбуминурии выявлено у 70% пациентов этой группы. Вместе с тем нарушение скорости клубочковой фильтрации развивается в результате компенсаторной реакции на повышенный уровень глюкозы крови и несколько ранее, чем формируется микроальбуминурия. Таким образом, при оценке функции почек по скорости клубочковой фильтрации патологический процесс можно было бы выявить примерно у 80% больных СД 2 типа. Кроме того, среди пациентов с СД 2 типа, несмотря на получаемую антигипертензивную терапию, только 4% имели целевые показатели АД. Для сравнения: в европейских странах 15–25% пациентов с СД 2 типа достигают целевых показателей АД. Таким образом, исследование СКИФ позволило нам получить достоверные данные о существующей в нашей стране эпидемической ситуации. Второй этап исследования позволит оценить результаты активной терапии с применением нижеизложенных принципов терапии.

При нарушении почечной функции на уровне микроальбуминурии целевые показатели АД находятся в пределах 120–125/70–80 мм рт. ст. (снижение систолического АД <110 мм рт. ст. может сопровождаться повышением сердечно-сосудистого риска). Целевые значения для гемоглобина составляют 110–120 г/л, при этом сильные колебания показателя сопровождаются увеличением сердечно-сосудистого риска.

Переходя к обсуждению методов медикаментозной коррекции, следует отметить, что при лечении таких больных и нефрологи, и кардиологи используют аналогичные группы лекарственных средств.

! Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), позволяющие снизить АД, уменьшить микроальбуминурию и способствовать улучшению скорости клубочковой фильтрации. При непереносимости ИАПФ применяются селективные β-блокаторы. Кроме того, в случае недостаточного эффекта терапии целесообразно назначение селективных блокаторов кальциевых каналов (они действуют на низковольтные рецепторы), тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, а также прямых ингибиторов ренина.

Данные исследования ONTARGET показали, что телмисартан столь же эффективен, как и рамиприл, в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по причине сердечной недостаточности, но обладает лучшей переносимостью. По итогам исследования сердечно-сосудистые осложнения развились у 16,66% пациентов, принимавших телмисартан, по сравнению с 16,46% пациентов, которым назначали рамиприл. Вместе с тем известно, что нефропротекторные

свойства более выражены у эналаприла, чем у телмисартана.

Двойной блок ренин-ангиотензиновой системы путем назначения ИАПФ и БРА показывает положительные результаты в плане снижения протеинурии в ранние (1–4 мес) и поздние (5–8 мес) сроки терапии, замедляет развитие хронической почечной недостаточности, снижает общую смертность. Вместе с тем изучение эффективности комбинированного применения телмисартана и рамиприла в исследовании ONTARGET показало, что при длительной терапии этими препаратами повышается риск гипотензии и нарушения функции почек у лиц старше 55 лет.

Таким образом, комбинированная терапия приводит к увеличению рисков и не имеет дополнительных преимуществ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска старше 55 лет. При быстром снижении АД с целью уменьшения протеинурии у таких больных повышается вероятность развития ишемической нефропатии и почечной недостаточности. Удачными комбинациями антигипертензивных препаратов у больных СД являются сочетания ИАПФ с антагонистами кальция или тиазидоподобными диуретиками. Назначение периндоприла/индапамида при диабетической и гипертензивной нефропатии позволяет улучшить почечную микроциркуляцию и перфузию, что ведет к снижению протеинурии и замедляет прогрессирование патологии почек.

! Исследования показали, что терапия периндоприлом/индапамидом на 21% снижает общий риск развития почечных осложнений. При этом зафиксировано достоверное снижение прогрессирования протеинурии на 22% и снижение появления микроальбуминурии на 31%.

Отмечу, что в исследовании ADVANCE постепенное нарастание эффекта терапии и хороший контроль гликемии, безусловно, способствовали ренопротекции, однако не менее важной была эффективная комбинация периндоприла и индапамида.

В целом при выборе антигипертензивных препаратов необходимо придерживаться таких принципов:

– для достижения максимально эффективного контроля АД, альбуминурии и защиты функции клубочковой фильтрации следует выбирать ИАПФ, которые выводятся из организма преимущественно почками;

– при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин необходимо назначать препараты, имеющие альтернативные пути выведения из организма (однако антигипертензивный и нефропротекторный эффекты в данном случае будут менее выражены);

– в случае непереносимости ИАПФ можно назначать БРА;

– у пациентов молодого возраста возможно применение комбинации ИАПФ и БРА, хотя сочетание ИАПФ с тиазидоподобным диуретиком предпочтительно и в данном случае;

– при выраженных отеках больному можно назначить диуретики до достижения эффекта, возможно в комбинации с селективными блокаторами кальциевых каналов, β-блокаторами.

Не следует забывать, что пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, страдающим СД 2 типа, также показаны статины и антитромбоцитарные препараты.

Большой интерес присутствующих вызвал доклад **руководителя отдела социальных проблем пограничных состояний**

и соматоформных расстройств Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, доктора медицинских наук, профессора Олега Созонтовича Чабана, посвященный проблеме депрессивных расстройств, ассоциированных с СД.

– Сегодня все чаще высказывается мнение, что в недалеком будущем тревожные расстройства и депрессии станут лидирующими по частоте патологиями в развитых странах. Во многом это связано с общим старением населения планеты, формированием примитивных и регрессивных способов психологической защиты; немалое значение придается интенсивным личностным стрессам, появлению техногенных и других зависимостей, резкому снижению репродуктивной активности и роли семьи как защиты, феномену постоянного негативного сравнения.

Исследования, проведенные среди здорового населения, показали, что каждый человек в течение жизни сталкивается с аутодеструктивными мыслями. У 85% населения когда-либо возникали соматические проявления аффективного расстройства, у 95% людей отмечались экзистенциальные переживания, эквивалентные депрессии. Более того, у 50% населения при любых соматических расстройствах отмечается коморбидная тревога или субдепрессия. Опрос украинских врачей терапевтических специальностей, проведенный в 2008 г., показал, что выраженные симптомы депрессии наблюдаются у 9% пациентов хирургического профиля, 13% – эндокринологического, 31% – кардиологического и у 47% – терапевтического профиля.

Среди ведущих психосоциальных факторов, способствующих депрессии, отмечают: низкая физическая активность (81,8%), ощущение недостаточной расслабленности и отдыха (63,6%), измененный шаблон семейных отношений в детстве (55,6%), истощение, утрата жизненной энергии (51,3%), проблемы адаптации при переходе от одного жизненного цикла к другому (36,3%). Кроме того, депрессия становится ведущим прогностическим признаком в ряде хронических соматических заболеваний. Так, депрессии являются фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии; многие исследователи отмечают корреляцию депрессивных расстройств с рядом серьезных диагнозов, в частности с онкологической патологией.

Выявление депрессивных нарушений врачами общей практики затрудняется рядом специфических причин: подавляющее большинство пациентов не осознают наличия у себя признаков депрессии; больные фокусируются на соматических жалобах и неохотно обсуждают свое психическое состояние. Кроме того, даже при осознании больным проблемы депрессии жалобы могут не высказываться из-за страха перед психиатрическим диагнозом. К тому же дефицит времени, ориентация на выявление соматической патологии и недостаточные знания в области психиатрии, негативное отношение к психиатрическому вмешательству затрудняют выявление депрессивного расстройства врачом общей практики. Помимо этого, симптомы депрессии могут быть восприняты врачом как нормальная реакция на достаточно сложное заболевание.

О четкой связи между депрессивным синдромом и СД было известно еще в древности. Так, римский философ и врач Корнелий Цельс утверждал, что депрессии и СД возникают «при нарушении одних и тех же жидкостей организма». Первое заключение о том, что «сахарный диабет – это заболевание

всего организма, в первую очередь нарушающее психическую сферу», сделал Парацельс в первой половине XVI века. В середине XX века сложилось мнение, что СД способствует возникновению психического расстройства. Однако результаты двух последних масштабных исследований показали, что риск развития СД у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, в 2 раза выше, чем в общей популяции. Кроме того, как известно, риск СД повышается при метаболическом синдроме и ожирении, а бесконтрольное потребление еды может быть подсознательной компенсацией постоянной неудовлетворенности тем или иным аспектом жизни.

! Депрессия у больных СД – это доказанный фактор риска более раннего развития хронических осложнений, в том числе диабетической ретинопатии. С депрессивным расстройством ассоциирована низкая приверженность к лечению и худший самоконтроль показателей гликемии, несоблюдение рекомендаций относительно диеты и физической нагрузки, что в целом дополнительно ухудшает прогноз пациента.

В связи с этим мы должны ориентировать врачей общей практики на выявление у пациента возможного депрессивного расстройства. Своевременное лечение депрессии позволит улучшить результаты терапии основного заболевания, прогноз пациента и качество его жизни.

Остановимся подробнее на признаках депрессии, на которых должен акцентировать внимание лечащий врач. Основными симптомами в таком случае являются снижение настроения, потеря интереса к жизни и чувства удовлетворенности, повышенная утомляемость и общее снижение активности. В качестве дополнительных диагностических признаков учитываются нарушения сна и аппетита, пессимистическое восприятие будущего, трудности с концентрацией внимания, снижение уверенности в себе. Кроме того, врач может заподозрить у пациента депрессию при наличии необычных жалоб, миграции симптомов соматического расстройства из одной системы органов в другую, при отсутствии динамики состояния после назначенного лечения или несоответствия жалоб пациента данным объективных методов обследования.

! Основными принципами терапии депрессивных расстройств являются:

- преимущественное применение антидепрессантов нового поколения с доказанным профилем безопасности;
- четкое соблюдение рекомендованного режима дозирования;
- учет отсроченного терапевтического воздействия и необходимости длительного приема антидепрессантов.

Таким образом, необходимо изначально настраивать пациента на то, что положительный результат лечения проявится не сразу и что применение антидепрессантов – закономерный элемент терапии в его состоянии, не свидетельствующий о наличии психиатрической патологии.

Консультация психиатра в данном случае показана при наличии сложной клинической картины с признаками нескольких психических расстройств, тяжелых депрессий в анамнезе, суицидальных мыслей, психотических симптомов, а также в случае недостаточной эффективности терапии антидепрессантами в течение 1–1,5 мес.