

Коррекция гипергликемии при СД 2 типа: пациент-ориентированный подход

Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета

Коррекция гликемии при сахарном диабете (СД) 2 типа становится все более сложной и в некоторой степени даже противоречивой задачей ввиду появления все большего количества сахароснижающих средств, растущих опасений относительно их потенциальных нежелательных эффектов, а также появившейся недавно неопределенности, касающейся преимуществ интенсивного гликемического контроля в отношении макрососудистых осложнений. Поэтому сегодня многие врачи затрудняются в выборе оптимальной стратегии лечения для своих пациентов. В связи с этим Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) создали совместную рабочую группу для изучения доказательной базы и разработки рекомендаций по сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 типа (за исключением беременных).

Этот документ посвящен гликемическому контролю, однако этот контроль, несомненно, должен осуществляться в рамках многофакторной программы по снижению риска. Такая необходимость обусловлена в первую очередь повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2 типа. Агрессивный контроль других факторов сердечно-сосудистого риска (антигипертензивная, липидснижающая, антиагрегантная терапия, отказ от курения) может принести даже большую пользу пациентам с СД 2 типа, чем контроль гликемии.

Рекомендации, данные в этом консенсусе, следует рассматривать в контексте потребностей, предпочтений и переносимости каждого пациента. Индивидуализация терапии является краеугольным камнем успешного лечения.

Приведенные ниже рекомендации являются не такими директивными и алгоритмичными, как предыдущие, что обусловлено недостатком сравнительных исследований эффективности терапии в данной области. Цель руководства — способствовать пониманию варибельного и прогрессирующего характера СД 2 типа, специфической роли каждого из препаратов в лечении СД 2 типа и факторов, связанных с пациентом и заболеванием, которые могут повлиять на принятие клинического решения, а также ограничений, обусловленных возрастом и сопутствующей патологией.

Сахароснижающая терапия

Гликемические цели

В «Стандартах оказания медицинской помощи больным диабетом» ADA рекомендует снижение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до уровня <7% у большинства пациентов для сокращения частоты макрососудистых осложнений. Этот уровень HbA_{1c} может быть достигнут при средней концентрации глюкозы в плазме крови 8,3-8,8 ммоль/л. В идеале гликемия утром натощак и в течение дня перед приемами пищи должна поддерживаться на уровне <7,2 ммоль/л, постпрандиальная гликемия — <10 ммоль/л.

У отдельных категорий пациентов (небольшая продолжительность заболевания, большая ожидаемая продолжительность жизни, отсутствие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии) можно рассмотреть возможность более жестких целевых значений HbA_{1c} (например, 6-6,5%), но только в том случае, если они могут быть достигнуты без существенного риска гипогликемии и других нежелательных явлений терапии.

И наоборот, менее жесткие уровни HbA_{1c}, например 7,5-8% и даже несколько выше, подходят для пациентов с наличием в анамнезе тяжелых гипогликемических состояний, с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, выраженными осложнениями, многочисленными сопутствующими заболеваниями, а также тем, у кого общепринятые целевые значения HbA_{1c} труднодостижимы, несмотря на активное обучение самоконтролю, повторное консультирование и применение сразу нескольких сахароснижающих средств, включая инсулин.

Накопленные к настоящему времени результаты исследований показывают, что далеко не у всех пациентов агрессивный гликемический контроль имеет преимущества, поэтому очень важна индивидуализация целей терапии. Факторы, которые должны учитываться врачом при выборе целевого уровня HbA_{1c} у конкретного пациента, показаны на рисунке 1. Пожелания и интересы больного также должны быть учтены, поскольку достижение любой степени гликемического контроля требует активного участия и заинтересованности пациента.

Терапевтические возможности

Модификация образа жизни. Мероприятия, направленные на изменение уровня физической активности пациента и его рациона питания, являются важным компонентом в схеме лечения СД 2 типа. Все пациенты должны получать специфическое диабетическое обучение (индивидуальное или групповое, желательно с использованием утвержденной учебной программы) с особым акцентом на диете и необходимости увеличения физической активности. Обращать внимание пациента на необходимость изменения образа жизни необходимо не только при выявлении диабета, но и при его дальнейшем ведении.

Снижение веса, достигнутое с помощью только диетотерапии или с помощью дополнительных медикаментозных или хирургических вмешательств, улучшает гликемический контроль и уменьшает выраженность других сердечно-сосудистых факторов риска. Даже умеренное снижение веса (на 5-10%) способствует значительному улучшению гликемического контроля. Таким образом, рекомендуется установление перед пациентом цели снижения веса или как минимум его поддержания.

Рекомендации по диете должны быть персонализированы. Пациентам следует рекомендовать употреблять здоровую пищу с учетом их предпочтений и культурных особенностей. Необходимо акцентировать внимание на более широком употреблении продуктов, содержащих клетчатку (овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, бобовых), продуктов с низким содержанием жира и свежей рыбы. Высококалорийные продукты, в том числе богатые насыщенными жирами, сладкие десерты, закуски следует употреблять реже и в меньших количествах.

Необходимо поощрять повышение физической активности, насколько это возможно в каждом конкретном случае. В идеале целью является 150 мин умеренной физической активности в неделю, включая аэробные, силовые нагрузки и упражнения на гибкость. У пожилых пациентов или лиц с ограниченными физическими возможностями любое повышение активности является полезным, при условии, что оно хорошо переносится сердечно-сосудистой системой.

При впервые выявленном СД 2 типа высокомотивированным пациентам с показателями HbA_{1c}, близкими к целевому уровню (например, <7,5%), необходимо дать возможность попытаться в течение 3-6 мес достичь контроля заболевания с помощью только изменения образа жизни, прежде чем начинать фармакотерапию (обычно метформином). Лицам с умеренно выраженной гипергликемией или в тех случаях, когда врач предполагает, что мероприятия по модификации образа жизни могут быть неуспешны, сахароснижающая терапия (обычно метформин) должна быть назначена незамедлительно после установления диагноза. В дальнейшем фармакотерапия может быть модифицирована или даже отменена, если мероприятия по модификации образа жизни окажутся успешными.

Пероральные и неинсулиновые парентеральные сахароснижающие средства. Важные характеристики сахароснижающих препаратов, которые играют роль при выборе схемы лечения для пациентов с СД 2 типа, суммированы в таблице.

Конечными целями контроля гликемии являются профилактика острых осмотических симптомов гипергликемии, чрезмерной варибельности гликемии с течением времени и предупреждение/замедление развития диабетических осложнений, но без негативного влияния терапии на качество жизни. Информация о том, какие конкретно сахароснижающие средства обладают такими способностями, является сегодня недостаточно точной. Для ответа на эти вопросы необходимо проведение продолжительных масштабных клинических исследований, которые отсутствуют для большинства препаратов. Влияние на суррогатные конечные точки, например на уровень HbA_{1c}, как правило, отражает влияние терапии на риск развития макрососудистых осложнений, но вовсе не обязательно макрососудистых.

Метформин (бигуанид) остается наиболее широко применяемым препаратом первой линии терапии СД 2 типа. Его механизм действия связан преимущественно со снижением продукции глюкозы печенью. Метформин обычно рассматривается как препарат, нейтральный в отношении массы тела при длительном применении и не повышающий риск гипогликемии. В начале применения метформина могут отмечаться гастроинтестинальные побочные эффекты. Следует избегать назначения препарата пациентам с риском такого осложнения терапии, как лактатацидоз (например, лицам с тяжелой почечной недостаточностью, алкоголизмом). Терапия метформином может давать некоторые преимущества с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но данные клинических испытаний, свидетельствующие об этом, не являются надежными.

Наиболее старым классом пероральных сахароснижающих средств являются **производные сульфонилмочевины**, относящиеся к инсулиновым секреторагам. Посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток эти препараты стимулируют секрецию инсулина. Препараты сульфонилмочевины эффективно контролируют уровень гликемии, но в то же время их применение ассоциируется с умеренной прибавкой веса и риском развития гипогликемии. Кроме того, исследования показали, что частота вторичной неэффективности терапии при их использовании может превышать таковую при приеме других препаратов, что связывают с усугублением дисфункции островков поджелудочной железы.

Секретагоги более короткого действия — **меглитиниды (или глиниды)** — стимулируют секрецию инсулина посредством подобных механизмов, но могут быть связаны с меньшей частотой гипогликемии. В то же время терапия этими препаратами требует более высокой кратности приема.

Тиазолидиндионы — агонисты PPARγ (γ-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом), которые улучшают чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и снижают продукцию глюкозы печенью. Они не повышают риск развития гипогликемии, их эффективность может сохраняться в течение более продолжительного времени по сравнению с производными сульфонилмочевины и метформином. В одном большом исследовании, включавшем пациентов с клинически выраженной макрососудистой патологией, была показана умеренная эффективность пиоглитазона относительно снижения частоты сердечно-сосудистых



Рис. 1. Факторы, влияющие на принятие решения относительно целевого уровня гликемии. Адаптировано с разрешения Ismail-Beigi et al. (2011).

событий как одной из вторичных конечных точек. Другой препарат этого класса, розиглитазон, больше не является широкодоступным из-за опасений относительно повышения риска инфаркта миокарда на фоне его приема. Недавно появились данные о потенциальной связи между приемом пиоглитазона и повышением риска развития рака мочевого пузыря. Признанные побочные эффекты тиазолидиндионов включают увеличение веса, задержку жидкости, приводящую к появлению отеков и/или развитию

сердечной недостаточности у предрасположенных лиц, а также повышенный риск переломов костей.

Препараты, действие которых направлено на инкретиновую систему, были введены в клиническую практику совсем недавно. Инъекционные **агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)** имитируют эффекты эндогенного ГПП-1 — стимулируют панкреатическую секрецию инсулина посредством глюкозозависимого механизма, подавляют продукцию глюкагона

поджелудочной железой, замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит. Их основное преимущество — снижение веса, которое является умеренным у большинства пациентов, но может быть весьма значительным у некоторых больных. К лимитирующим побочным эффектам относятся тошнота и рвота, особенно в начале курса лечения. Опасения относительно повышенного риска развития панкреатита при приеме этих препаратов пока остаются неразрешенными. Пероральные **ингибиторы**

дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) повышают концентрацию циркулирующих в крови активных ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Их основным эффектом является регуляция секреции инсулина и глюкагона, в отношении веса они нейтральны. Как правило, оба класса препаратов с инкретиновым эффектом сами по себе не вызывают гипогликемию.

Продолжение на стр. 36.

Таблица. Основные характеристики доступных сегодня сахароснижающих средств, которые могут определять выбор терапии у отдельных пациентов с СД 2 типа

Класс	Препараты	Клеточный механизм действия	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Стоимость
Бигуаниды	• Метформин	Активация АМФ-киназы	• ↓ Продукции глюкозы в печени	• Большой опыт клинического применения • Нет прибавки веса • Нет гипогликемии • Возможно ↓ риска кардиоваскулярных событий (UKPDS)	• Гастроинтестинальные побочные эффекты (диарея, абдоминальные спазмы) • Лактацидоз (редко) • Дефицит витамина В ₁₂ • Многочисленные противопоказания: хроническая болезнь почек, ацидоз, гипоксия, обезвоживание и др.	Низкая
Препараты сульфонилмочевины	2-го поколения: • Глибурид/глибенкламид • Глипизид • Гликлазид ^b • Глимепирид	Закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов в мембранах β-клеток	• ↑ Секреции инсулина	• Большой опыт клинического применения • ↓ Микрососудистого риска (UKPDS)	• Гипогликемия • Прибавка веса • ? Ослабляют эффект ишемического preconditionирования миокарда • Низкая стабильность эффективности (снижение со временем)	Низкая
Меглитиниды (глиниды)	• Репаглинид • Натеглинид	• Закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов в мембранах β-клеток	• ↑ Секреции инсулина	• ↓ Постпрандиальных пиков гликемии • Гибкость дозирования	• Гипогликемия • Прибавка веса • ? Ослабляют эффект ишемического preconditionирования миокарда • Частый прием в сутки	Высокая
Тиазолидиндионы	• Пиоглитазон • Розиглитазон ^c	Активация фактора ядерной транскрипции PPAR-γ	• ↑ Чувствительности к инсулину	• Нет гипогликемии • Стабильность эффекта • ↑ Липопротеидов высокой плотности • ↓ Триглицеридов (пиоглитазон) • ↓ Кардиоваскулярных событий (ProACTIVE, пиоглитазон)	• Прибавка веса • Отеки/сердечная недостаточность • Переломы костей • Увеличение липопротеидов низкой плотности (розиглитазон) • ? ↑ Риска инфаркта миокарда (метаанализ, розиглитазон) • ? ↑ Риска рака мочевого пузыря (пиоглитазон)	Высокая ^e
Ингибиторы α-глюкозидазы ^a	• Акарбоза • Миглитол • Воглибоза ^{b,d}	Ингибирование кишечной α-глюкозидазы	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике	• Нет гипогликемии • ↓ Постпрандиальных пиков гликемии • ? ↓ Кардиоваскулярных событий (STOP-NIDDM) • Несистемное действие	• Обычно умеренное снижение HbA _{1c} • Гастроинтестинальные побочные эффекты (метеоризм, диарея) • Необходимость частого приема в сутки	Средняя
Ингибиторы ДПП-4	• Ситаглиптин • Вилдаглиптин ^a • Саксаглиптин • Линаглиптин • Алоглиптин ^{b,d}	Угнетение активности ДПП-4 и повышение постпрандиальной концентрации инкретинов (ГПП-1 и ГИП)	• ↑ Секреции инсулина (глюкозозависимое) • ↓ Секреции глюкагона (глюкозозависимое)	• Нет гипогликемии • Хорошая переносимость	• Обычно умеренное снижение HbA _{1c} • Крапивница/отек Квинке • ? Панкреатит	Высокая
Секвестранты желчных кислот ^a	• Колесевелам	Связывание желчных кислот в кишечнике, повышение продукции желчных кислот в печени; ? активация FXR (фарнезоидного X-рецептора) в печени	• Неизвестен • ? ↓ Выработки глюкозы в печени • ? ↑ Уровня инкретинов	• Нет гипогликемии • ↓ Липопротеидов низкой плотности	• Обычно умеренное снижение HbA _{1c} • Запор • ↑ Триглицеридов • Возможно ↓ всасывания других лекарственных препаратов	Высокая
Агонисты допамина-2 ^a	• Бромокриптин (быстро высвобождения)	Активация допаминергических рецепторов	• Модулирование гипоталамической регуляции обмена веществ • ↑ Чувствительности к инсулину	• Нет гипогликемии • ? ↓ Риск кардиоваскулярных событий (Cycloset Safety Trial)	• Обычно умеренное снижение HbA _{1c} • Головокружение/обморок • Тошнота • Повышенная утомляемость • Ринит	Высокая
Агонисты рецепторов ГПП-1	• Экзенатид • Экзенатид замедленного высвобождения • Лираглутид	Активация рецепторов ГПП-1	• ↑ Секреции инсулина (глюкозозависимое) • ↓ Секреции глюкагона (глюкозозависимое) • Замедление опорожнения желудка • ↑ Насыщения	• Нет гипогликемии • Снижение веса • ? Потенциальное повышение количества/функции β-клеток • ? Кардиоваскулярная протекция	• Гастроинтестинальные побочные эффекты (тошнота / рвота) • ? Острый панкреатит • С-клеточная гиперплазия / медуллярные опухоли щитовидной железы у животных • Инъекционное введение • Необходимость обучения пациента	Высокая
Агонисты амилина ^a	• Прамлинтид ^d	Активация амилиновых рецепторов	• ↓ Секреции глюкагона • Замедление опорожнения желудка • ↑ Насыщения	• ↓ Постпрандиальных пиков гликемии • Снижение веса	• Обычно умеренное снижение HbA _{1c} • Гастроинтестинальные побочные эффекты (тошнота/рвота) • Гипогликемия, если не снизить дозу инсулина • Инъекционное введение • Высокая кратность введения в сутки	Высокая
Инсулин	• Человеческий НПХ-инсулин • Человеческий инсулин регуляр • Лизпро • Аспарт • Глюлизин • Гларгин • Детемир • Предварительно смешанные инсулины	Активация инсулиновых рецепторов	• ↑ Поглощения глюкозы • ↓ Продукции глюкозы печенью	• Универсальная эффективность • Теоретически неограниченная эффективность • ↓ Микрососудистых осложнений (UKPDS)	• Гипогликемия • Прибавка веса • ? Митогенный эффект • Инъекционное введение • Необходимость обучения пациента • «Стигма» (для пациентов)	Варибельная ^f

^a Ограниченное применение в США и Европе

^b Не лицензирован в США

^c Значительные ограничения на применение в США; отозван с рынка в Европе

^d Не лицензирован в Европе

^e В 2012 г. ожидается появление генериков с существенным снижением стоимости

^f Зависит от типа (аналоги или человеческие) и дозирования.

S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A.L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D.R. Matthews

Коррекция гипергликемии при СД 2 типа: пациент-ориентированный подход

Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета

Продолжение. Начало на стр.34 .

В США и Европе редко используются такие два класса сахароснижающих средств, как **ингибиторы α-глюкозидазы**, которые замедляют всасывание углеводов в кишечнике, и секвестрант желчных кислот **колесевелам**. Механизм сахароснижающего действия последнего плохо изучен, а основным его дополнительным преимуществом является снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Оба класса препаратов вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Это, как правило, метеоризм при применении ингибиторов α-глюкозидазы и запор при терапии колесевеламом.

Агонист дофамина **бромокриптин** в качестве сахароснижающего средства доступен только в США. Механизм его сахароснижающего действия и роль в лечении СД 2 типа пока не ясны.

Агонист амилина, **прамлинтид**, обычно применяется у пациентов, получающих интенсивную инсулинотерапию, как правило, это больные СД 1 типа. Этот препарат уменьшает постпрандиальные колебания гликемии, подавляя секрецию глюкагона и замедляя опорожнение желудка.

Среди неинсулиновых препаратов сахароснижающая эффективность считается высокой у метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и агонистов ГПП-1 (ожидаемое снижение HbA_{1c} 1-1,5%), несколько ниже она у меглитинидов, ингибиторов ДПП-4, ингибиторов α-глюкозидазы, колесевелама и бромокриптина (ожидаемое снижение HbA_{1c} 0,5-1%). Однако следует отметить, что более старые препараты изучались, как правило, в клинических исследованиях с участием пациентов с исходно более высоким уровнем HbA_{1c}, у которых наблюдается более значительное снижение гликемии независимо от типа терапии. В прямых сравнительных исследованиях различия между препаратами в отношении контроля гликемии были небольшими, поэтому выбор часто зависит от индивидуальных особенностей пациента и других характеристик препаратов, таких как кратность дозирования, побочные эффекты, стоимость и др.

Инсулин. В связи с характерным для СД 2 типа прогрессирующим снижением функции β-клеток часто возникает необходимость в назначении заместительной инсулинотерапии. Важно отметить, что у большинства пациентов с СД 2 типа даже на поздних стадиях заболевания сохраняется в той или иной степени эндогенная секреция инсулина. Соответственно, такие сложные и интенсивные схемы инсулинотерапии, как при СД 1 типа, обычно не требуются. В идеале инсулинотерапия должна обеспечить нормальный гликемический профиль, по возможности без значительного увеличения веса или гипогликемии.

В качестве стартовой инсулинотерапии обычно назначают только базальный инсулин, за исключением пациентов с очень выраженной гипергликемией и/или характерными для гипергликемии симптомами. Базальный инсулин обеспечивает относительно равномерный профиль инсулинемии в течение дня и ночи и контролирует гликемию преимущественно за счет подавления продукции глюкозы печенью между приемами пищи и во время сна. С этой целью могут быть использованы как инсулины со средней продолжительностью действия (НПХ-инсулин), так и инсулины длительного действия (инсулин гларгин или инсулин детемир). Последние ассоциируются с несколько меньшей по сравнению с НПХ-инсулином частотой ночных гипогликемических состояний (гларгин, детемир) и, возможно, немного меньшей прибавкой веса (детемир), но в то же время они дороже. Следует отметить, что дозировка этих

базальных аналогов инсулина может отличаться. Так, в большинстве сравнительных исследований была показана необходимость применения более высокой средней дозы инсулина детемир.

Для успешного лечения большинства пациентов с СД 2 типа, требующих инсулинотерапии, достаточно применения базального инсулина, однако у некоторых больных ввиду прогрессирующего снижения секреторного потенциала их β-клеток может также потребоваться назначение препаратов инсулина короткого действия (прандиальных инсулинов). Как правило, применяются аналоги инсулина с быстрым началом действия – инсулин лизпро, инсулин аспарт или инсулин глюлизин, которые можно вводить непосредственно перед приемом пищи. Они обеспечивают лучший контроль постпрандиальной гликемии по сравнению с более дешевым человеческим инсулином регулар, фармакокинетический профиль которого менее привлекателен с этой точки зрения.

В идеале схема инсулинотерапии должна разрабатываться индивидуально для каждого пациента с учетом его рациона питания, физической активности и динамики гликемии, которая отслеживается с помощью самоконтроля. Обязательным условием является надлежащее обучение пациентов мониторингу уровня гликемии, правильной технике инъекций и хранению инсулина, распознаванию и купированию гипогликемии, правилам поведения в случае острого заболевания. По возможности обучение должны проводить сертифицированные преподаватели.

Ключевые положения

- Гликемические цели и выбор схемы сахароснижающей терапии должны быть индивидуализированы.
- Диета, физические упражнения и обучение остаются основой любой программы лечения СД 2 типа.
- Если нет общепринятых противопоказаний, оптимальным препаратом первой линии является метформин.
- При выборе схемы лечения после монотерапии метформином, когда она оказывается недостаточно эффективной, мы можем руководствоваться лишь ограниченными данными. Комбинированная терапия с добавлением одного-двух пероральных или инъекционных препаратов является разумной, однако при этом необходимо стараться свести к минимуму побочные эффекты.
- В конечном итоге для поддержания контроля гликемии многие пациенты нуждаются в инсулинотерапии, отдельно или в комбинации с другими сахароснижающими средствами.
- Все решения относительно лечения по возможности необходимо принимать совместно с пациентом, ориентируясь на его предпочтения, потребности и финансовые возможности.
- Многофакторное снижение сердечно-сосудистого риска должно быть основным фокусом терапии.

частности тем пациентам, у которых модификация образа жизни не позволила достичь или вряд ли позволит достичь целевого уровня HbA_{1c}. Из-за частых желудочно-кишечных побочных эффектов терапию метформином следует начинать с низких доз с постепенным титрованием.

Пациенты с исходно высоким уровнем HbA_{1c} (например, ≥9%) имеют мало шансов для достижения близкого к нормальному целевого уровня HbA_{1c} при проведении монотерапии. Поэтому в такой ситуации может быть оправдано начало терапии с комбинации сразу двух неинсулиновых сахароснижающих средств или с инсулина.

Если у пациента наблюдаются выраженные симптомы гипергликемии и/или резко повышенные уровни глюкозы в плазме крови (например, >16,7-19,4 ммоль/л) и HbA_{1c} (например, ≥10-12%), настоятельно рекомендуется с самого начала рассмотреть возможность проведения инсулинотерапии. Такое лечение является обязательным при наличии признаков преобладания катаболических процессов и, безусловно, при кетонурии, которая свидетельствует об очень выраженном дефиците инсулина. Важно отметить, что при отсутствии доказательств в пользу СД 1 типа после исчезновения симптомов гипергликемии, устранения эффекта глюкозотоксичности и стабилизации метаболического состояния возможна постепенная отмена инсулина, частичная или даже полная, с переходом на терапию неинсулиновыми сахароснижающими средствами, возможно, в комбинации.

Если метформин не может быть использован, можно выбрать другой пероральный препарат, например производное сульфонилмочевины, глинид, пиоглитазон или ингибитор ДПП-4. В редких случаях, когда снижение массы тела рассматривается как важный аспект лечения, терапия может быть начата с агониста рецепторов ГПП-1. Менее широко применяемые препараты (ингибиторы α-глюкозидазы, колесевелам, бромокриптин) могут быть также рассмотрены в отдельных случаях, но их скромный сахароснижающий эффект и профиль побочных эффектов делают их менее приемлемой альтернативой.

Стратегии сахароснижающей терапии

Стартовая фармакотерапия. Согласно общему мнению метформин при отсутствии противопоказаний к его назначению и при хорошей переносимости является наиболее предпочтительным и экономически эффективным препаратом первой линии (рис. 2).

Его назначают в момент установления диагноза СД 2 типа или вскоре после этого, в

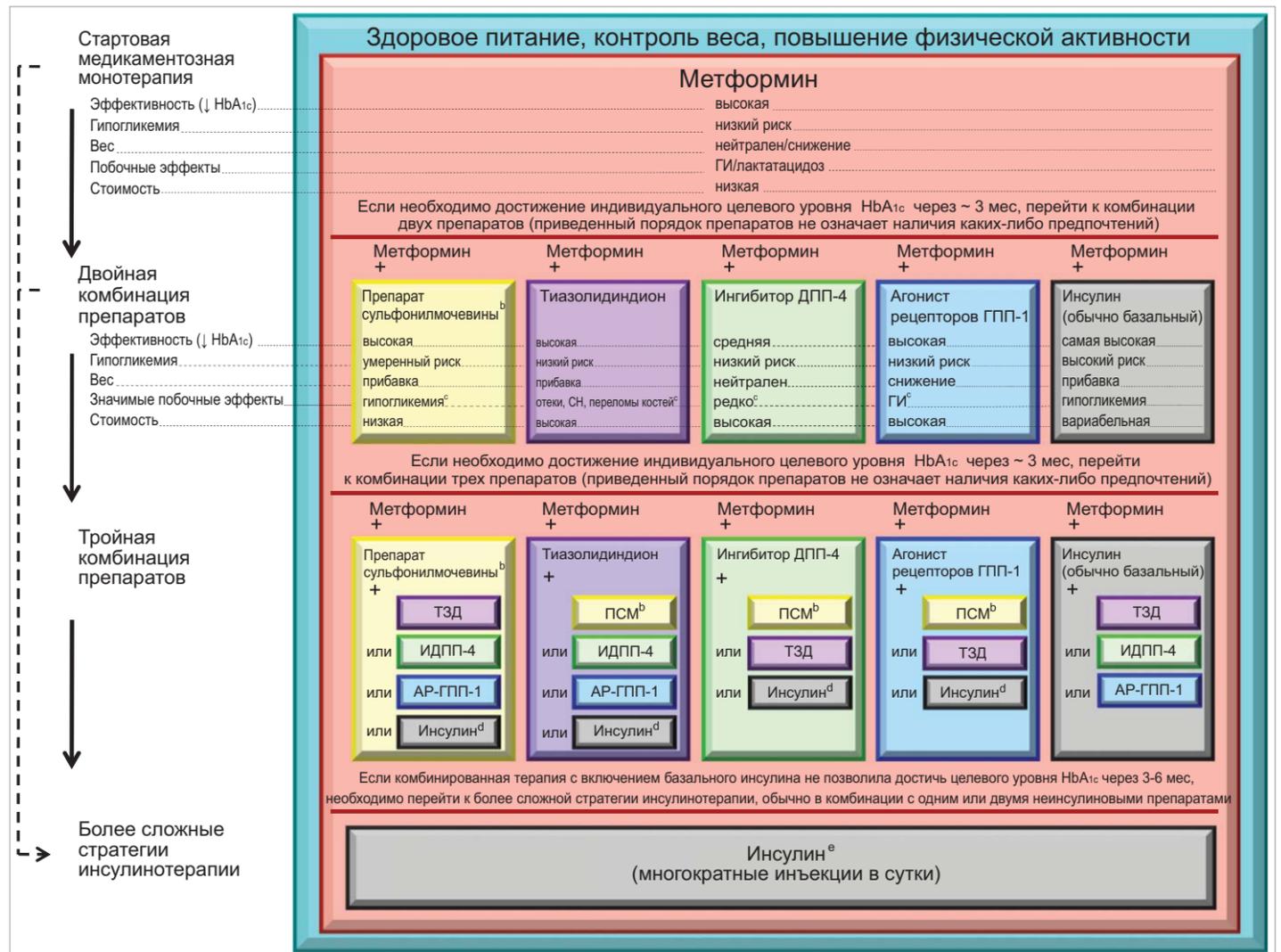


Рис. 2. Сахароснижающая терапия при СД 2 типа: общие рекомендации

ИДПП-4 – ингибитор ДПП-4; ГИ – гастроинтестинальные; АР-ГПП-1 – агонист рецепторов ГПП-1; СН – сердечная недостаточность; ПСМ – препарат сульфонилмочевины.

^a Рассмотреть назначение на этом этапе у пациентов с очень высоким HbA_{1c} (например, ≥9%).

^b Рассмотреть назначение секретаторов быстрого действия (меглиитинидов) у пациентов с нерегулярным питанием или у тех, у кого развиваются поздние постпрандиальные гипогликемические состояния при приеме ПСМ.

^c См. в таблице другие побочные эффекты и риски.

^d Обычно базальный инсулин (НПХ, гларгин, детемир) в комбинации с неинсулиновыми препаратами.

^e Прием некоторых неинсулиновых препаратов может быть продолжен (см. текст). См. на рис.3 детали проведения инсулинотерапии.

Предпочтения пациента, индивидуальные особенности, восприимчивость к побочным эффектам, потенциал препаратов относительно увеличения веса и развития гипогликемии должны играть важную роль при выборе препарата.

Переход к двойной комбинированной терапии. Рисунок 2 демонстрирует возможную последовательность эскалации сахароснижающей терапии после монотерапии метформином. Если монотерапия не позволила достичь/поддерживать целевой уровень HbA_{1c} в течение ~3 месяцев, следующим шагом должно быть добавление второго перорального сахароснижающего препарата, агониста рецепторов ГПП-1 или базального инсулина. Следует отметить, что чем выше уровень HbA_{1c} , тем больше потребность в назначении инсулина. В среднем назначение любого второго сахароснижающего средства ассоциируется с дальнейшим снижением HbA_{1c} приблизительно на 1%.

Если клинически значимого снижения гликемии не произошло, но при этом врач убедился в хорошей приверженности пациента к лечению, препарат следует заменить на другой с иным механизмом действия.

В связи с явной нехваткой долгосрочных сравнительных исследований эффективности сахароснижающих средств единых рекомендаций относительно выбора лучшего препарата для комбинации с метформином в настоящее время нет. Таким образом, для каждого пациента индивидуально следует взвешивать преимущества и недостатки конкретных препаратов (табл.).

Некоторые сахароснижающие препараты способствуют увеличению веса. Это может ассоциироваться с усугублением инсулинорезистентности и увеличением сердечно-сосудистого риска. Единственным исключением могут быть тиазолидиндионы, при применении которых увеличение веса происходит одновременно со снижением резистентности к инсулину. Хотя в настоящее время нет четких доказательств того, что увеличение веса в той степени, в которой оно наблюдается при применении некоторых сахароснижающих средств, приводит к существенному увеличению сердечно-сосудистого риска, по-прежнему важно избегать нежелательной прибавки массы тела с помощью оптимального выбора лечения и титрования дозы.

Относительно всех препаратов следует учитывать переносимость. Даже редкие гипогликемические состояния могут быть жизнеугрожающими при их выраженной тяжести или просто нарушать качество жизни пациентов в случае легкого течения. Желудочно-кишечные побочные эффекты могут легко переноситься одними пациентами и не переноситься другими. Задержка жидкости может представлять клиническую или просто эстетическую проблему. Риск переломов костей может быть серьезной проблемой у женщин в постменопаузе.

Следует признать, что стоимость является важным критерием выбора сахароснижающих препаратов во многих странах. В условиях ограниченных ресурсов необходимо выбирать менее дорогостоящие средства. Однако при этом важно учитывать возможные побочные

эффекты и необходимость проведения мониторинга терапии, которые также могут требовать дополнительных расходов. Кроме того, следует помнить, что профилактика отдаленных диабетических осложнений в долгосрочной перспективе может привести к сокращению расходов, связанных с болезнью.

Переход к тройной комбинированной терапии. Некоторые исследования показали преимущества добавления третьего неинсулинового сахароснижающего препарата к двойной комбинации, когда она не позволяет достичь или удержать целевые значения гликемии. Однако не удивительно, что в настоящее время наиболее выраженный эффект будет, как правило, получен при назначении инсулина.

Ввиду того что диабет ассоциируется с прогрессивной утратой β -клеток, многие пациенты, особенно с длительным анамнезом болезни, со временем должны быть переведены на инсулинотерапию. Ей следует отдавать предпочтение в тех случаях, когда с учетом степени гипергликемии (например, $HbA_{1c} \geq 8,5\%$) маловероятно, что другой препарат обеспечит достаточный эффект. Если же принято решение о назначении тройной комбинированной терапии без инсулина, необходимо тщательно контролировать состояние пациента, чтобы в случае неэффективности такого подхода незамедлительно пересмотреть схему лечения. Следует избегать длительной (в течение многих месяцев) неконтролируемой гипергликемии.

При назначении тройной комбинации существенное значение имеет выбор препаратов с дополняющими механизмами действия (рис. 2). Необходимо помнить о том, что увеличение количества препаратов повышает риск развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, увеличивает расходы и негативно влияет на приверженность пациента к лечению. Целесообразность, преимущества и побочные эффекты каждого нового препарата следует обсудить с пациентом. Клинические характеристики пациентов, которые в большей или меньшей степени склонны отвечать на те или иные комбинации, к сожалению, пока четко не определены.

Переход на инсулинотерапию и титрование дозы. Большинство пациентов выражают нежелание начинать инъекционное лечение, но если лечащий врач видит необходимость в инсулинотерапии, психологическая поддержка и обучение в большинстве случаев помогают преодолеть сопротивление пациента. Инсулинотерапию, как правило, начинают с низких доз (например, 0,1-0,2 Ед/кг/сут), но при более выраженной гипергликемии целесообразно назначить более высокую стартовую дозу (0,3-0,4 Ед/кг/сут).

Наиболее удобной стратегией является однократная инъекция базального инсулина в сутки, время которой выбирается в зависимости от режима пациента и общего профиля гликемии (рис. 3).

Хотя подробная инструкция по дозированию инсулина не входит в задачи этого согласительного документа, следует отметить, что большинство больных можно научить

самостоятельному титрованию дозы инсулина на основании определенного алгоритма, каждый шаг которого фактически заключается в небольшом увеличении дозы при сохранении гипергликемии. Например, разумным подходом является добавление к суточной дозе 1-2 единиц (или 5-10% тем, кто уже получает более высокие дозы) один или два раза в неделю, если уровень глюкозы натощак превышает предварительно оговоренный целевой уровень. Когда цель уже близка, увеличение дозы должно быть более скромным и осуществляться реже. Уменьшение дозы инсулина целесообразно при развитии гипогликемии. Во время самостоятельного титрования дозы может возникнуть необходимость в частых контактах с врачом (посредством телефона, электронной почты). Лечащий врач также может титровать дозу базального инсулина, но это требует более частых визитов пациента, чем обычно это возможно в повседневной клинической практике. Ежедневный самоконтроль уровня глюкозы в крови, несомненно, важен на этом этапе. После того как доза инсулина стабилизируется, частота мониторинга должна быть пересмотрена.

Следует обратить внимание на необходимость добавления пациентам, получающим базальный инсулин, прандиального инсулина при выраженных постпрандиальных пиках гликемии (например, $>10,0$ ммоль/л), о чем свидетельствует ситуация, когда концентрация глюкозы натощак находится на целевом уровне, а HbA_{1c} превышает целевой показатель через 3-6 месяцев титрования дозы базального инсулина. То же самое необходимо, если при повышении дозы базального инсулина ночью или в промежутках между приемами пищи происходит выраженное падение уровня гликемии. В этом случае необходимо одновременное снижение дозы базального инсулина и инициация применения постпрандиального инсулина. Дозу базального инсулина титруют в основном по показателю глюкозы натощак и, как правило, независимо от общей суточной дозы инсулина, однако врачи должны помнить о том, что потребность в дозе прандиального инсулина может быть выше, когда общая суточная доза инсулина превышает 0,5 Ед/кг/сут и особенно когда она приближается к 1 Ед/кг/сут.

Целью назначения прандиального инсулина является уменьшение постпрандиальных пиков гликемии, которые у ряда лиц могут быть очень значительными, что приводит к плохому контролю в течение дня. Обеспечение контроля постпрандиальных колебаний гликемии осуществляется одним из двух способов.

Наиболее аккуратный и гибкий прандиальный контроль гликемии может быть обеспечен с помощью базально-болюсного режима терапии, когда к базальному инсулину добавляется введение аналога инсулина быстрого действия перед приемами пищи.

Сначала прандиальный инсулин добавляют перед тем приемом пищи, после которого отмечается наиболее существенное повышение уровня гликемии – это, как правило, прием пищи с наибольшим количеством углеводов, чаще всего (хотя и не всегда) ужин. Вторую инъекцию можно добавить перед приемом пищи, который является следующим по степени повышения уровня гликемии (чаще всего это завтрак). И, наконец, третья инъекция может быть добавлена перед приемом пищи с наименьшим повышением гликемии (чаще всего это дневной прием пищи).

В типичных случаях такие сложные схемы инсулинотерапии дают достаточно скромные результаты. Поэтому ключевым принципом ведения пациентов является индивидуализация терапии с обязательным учетом степени гипергликемии у конкретного больного и его ресурсов. Важно отметить, что данные, полученные при самоконтроле, могут быть особенно полезны при титровании доз инсулина в рамках этих более сложных схем инсулинотерапии.

Второй подход к контролю постпрандиальной гликемии, возможно, более удобный, но менее гибкий. Он заключается в применении предварительно смешанных инсулинов, представляющих собой фиксированную комбинацию инсулина средней продолжительности действия с инсулином регуляром или аналогом инсулина быстрого действия.

Традиционно предварительно смешанный инсулин вводят два раза в сутки – перед завтраком и ужином. В целом по сравнению с применением

только базального инсулина предварительно смешанные инсулины позволяют, как правило, в большей степени снизить уровень HbA_{1c} , но часто ценой чуть более высокой частоты гипогликемии и прибавки в весе. К недостаткам такой терапии можно отнести невозможность титрования инсулина короткого действия отдельно от инсулина более длительного действия. Таким образом, эта стратегия является недостаточно гибкой, однако может подойти некоторым пациентам, регулярно питающимся и нуждающимся в более простом подходе, чем базально-болюсный режим (более старый и менее широко используемый вариант этой двухинъекционной стратегии называется дробно-смешанной схемой инсулинотерапии (split-mixed), когда фиксированная доза инсулина средней продолжительности действия непосредственно перед инъекцией смешивается с переменной дозой инсулина регуляром или быстрого аналога инсулина, которую определяет пациент; это позволяет повысить гибкость дозирования).

Ключевые выводы, которые могут быть сделаны на основании результатов десятков сравнительных исследований различных инсулинов при СД 2 типа:

- Любой инсулин снижает уровни глюкозы крови и HbA_{1c} .
- Применение всех инсулинов ассоциируется с некоторым увеличением веса и некоторым риском гипогликемии.
- Чем выше дозы и агрессивнее титрование, тем ниже уровень HbA_{1c} , однако часто с большим риском побочных эффектов.
- Как правило, длительно действующие аналоги инсулина снижают частоту ночных гипогликемических состояний, а быстродействующие аналоги инсулина уменьшают постпрандиальные колебания гликемии по сравнению с соответствующими человеческими инсулинами (НПХ и регуляром), но не приводят к клинически значимому снижению HbA_{1c} по сравнению с человеческими инсулинами.

При назначении базального инсулина терапию метформином часто продолжают, поскольку исследования показали меньшую прибавку веса при их комбинации по сравнению с монотерапией инсулином.

Применение инсулиновых секретогогов, по всей видимости, не обеспечивает дополнительного снижения HbA_{1c} , как и профилактика гипогликемических состояний или прибавки веса после инициации инсулинотерапии, особенно после того, как было закончено титрование дозы инсулина и она стабилизировалась. На начальном этапе применения базального инсулина продолжение приема секретогогов может минимизировать риск ухудшения контроля гликемии, однако при назначении прандиального инсулина от приема секретогогов следует отказаться.

Также при назначении инсулинотерапии необходимо уменьшить дозу тиазолидиндиона (или вообще его отменить), чтобы избежать развития отеков и чрезмерной прибавки в весе. Впрочем, у некоторых лиц с высокой потребностью в экзогенном инсулине в связи с очень выраженной инсулинорезистентностью применение этого инсулинорезистентайзера может быть очень полезным для снижения уровня HbA_{1c} и уменьшения потребности в инсулине.

Данные о гликемических преимуществах комбинации базального инсулина с препаратами с инкретиновым эффектом пока накапливаются, в то же время установлено, что комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1 может быть полезна у некоторых пациентов. Но опять-таки с учетом больших расходов, связанных с использованием этих более сложных комбинированных схем, целесообразность их применения следует тщательно взвешивать.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с английского Натальи Мищенко

С полным текстом согласительного документа можно ознакомиться на сайте <http://care.diabetesjournals.org>

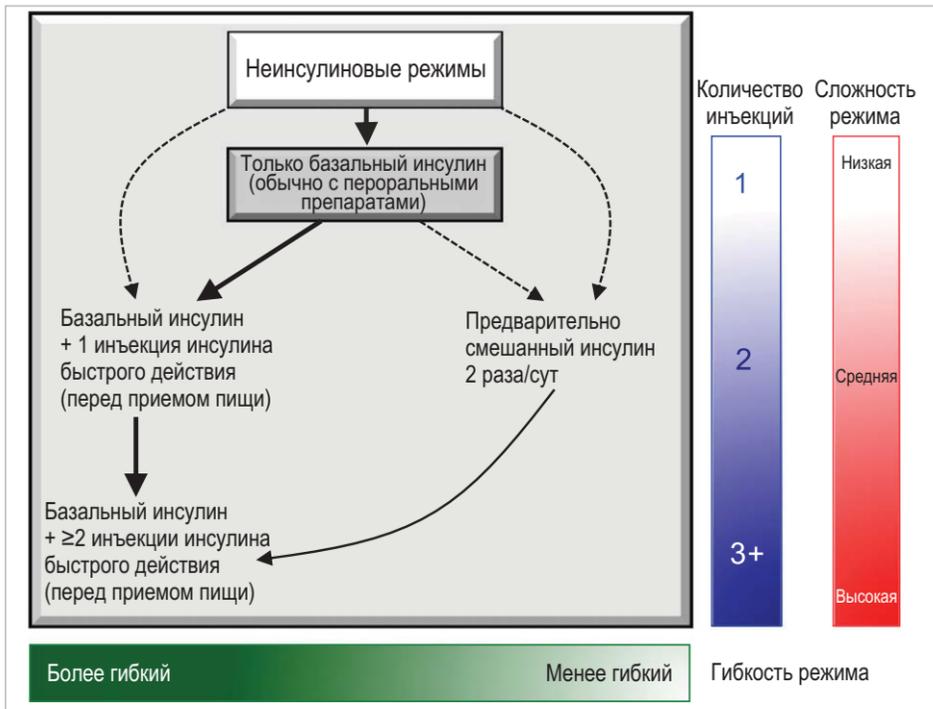


Рис. 3. Стратегии инсулинотерапии при СД 2 типа