



Б.Н. Маньковский

Роль суточной вариабельности гликемии в оценке компенсации сахарного диабета 2 типа и выборе сахароснижающей терапии

По материалам X Данилевских чтений

Врачи-эндокринологи в своей повседневной практике очень часто недооценивают значение постпрандиального уровня глюкозы крови и суточной вариабельности гликемии при оценке компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. На этом акцентировал внимание участников X Данилевских чтений ведущий диабетолог нашей страны, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

— У большинства больных СД 2 типа для оценки компенсации заболевания врачи используют только уровень гликемии натощак, хотя следует честно признать, что даже этот показатель определяется значительно реже, чем необходимо. В то же время в ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что весомый вклад в риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД вносит не только хроническая гипергликемия натощак, но и постпрандиальная гипергликемия и выраженная вариабельность (перепады) гликемии в течение суток, которые в ряде случаев могут наблюдаться и при нормальном или близком к нормальному уровне гликемии натощак. Негативное влияние этих факторов опосредовано рядом патофизиологических механизмов, важнейшее место среди которых занимает активация оксидантного стресса.

Поэтому согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 типа адекватная оценка компенсации углеводного обмена возможна только при регулярном определении всех трех параметров так называемой гликемической триады — гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Уровень гликемии натощак желательно оценивать ежедневно, HbA_{1c} — один раз в 3 месяца. Что касается постпрандиальной гликемии, то лицам, получающим инсулинотерапию, ее следует определять после каждого приема пищи, а у пациентов, которые не получают инсулинотерапию, кратность подбирается индивидуально в соответствии с режимом лечения и уровнем гликемического контроля на текущий момент (в среднем один раз в несколько дней).

Оценка только одного из этих параметров, даже такого важного интегрального показателя, как HbA_{1c}, является неприемлемой и может приводить к серьезным ошибкам в лечении. Например, если мы определяем только уровень HbA_{1c} один раз в три месяца и обнаруживаем его повышение, то не знаем, когда имело место повышение гликемии — месяц, два или три назад. Вполне возможно, что пациент уже несколько недель находится в состоянии декомпенсации, не получает адекватную терапию и подвергается

повышенному риску развития осложнений. Кроме того, мы не знаем, за счет чего произошло повышение уровня HbA_{1c} — гипергликемии натощак, постпрандиальных пиков гликемии или обоих факторов, что влияет на выбор схемы лечения.

Также следует помнить о том, что даже при показателе HbA_{1c} в пределах целевых значений мы не можем говорить о полном контроле над заболеванием без оценки гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, поскольку при этом мы можем упускать из виду выраженную вариабельность уровня глюкозы крови с постпрандиальными пиками гипергликемии и эпизодами гипогликемии. Установлено, что уровень HbA_{1c} более тесно коррелирует с уровнем глюкозы крови натощак, чем с ее концентрацией после еды, поэтому постпрандиальные пики гипергликемии не всегда находят отражение в повышении HbA_{1c}.

При этом выраженная вариабельность гликемии в течение суток даже при целевом или близком к нему уровне HbA_{1c} ассоциируется с активацией оксидантного стресса и, соответственно, с повышением риска развития осложнений СД.

С другой стороны, определяя только уровень гликемии натощак без оценки HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии, мы также можем упустить из виду пики гипергликемии после приемов пищи или эпизоды гипогликемии, которые могут представлять для пациента не меньшую опасность.

Следует помнить и о том, что вклад хронической гипергликемии натощак и постпрандиальных пиков гипергликемии в декомпенсацию СД может варьировать. Так, в исследовании L. Monnier et al. (2007), посвященном оценке суточной вариабельности гликемии у лиц с различной степенью декомпенсации СД, было показано, что чем выше уровень HbA_{1c} (и, как правило, больше длительность диабета), тем больший вклад в декомпенсацию вносит гипергликемия натощак. И, наоборот, при умеренном повышении уровня HbA_{1c} (6,5-7,9%) и меньшей продолжительности СД более значительный вклад в его декомпенсацию вносят постпрандиальные пики гликемии. У таких пациентов определение

только гликемии натощак не дает представления о реальном состоянии компенсации СД и, соответственно, риске развития осложнений. Поэтому еще раз обращаю внимание на то, что обязательной является оценка всех трех параметров гликемического контроля.

Очень важно во время лечения контролировать тощакую и постпрандиальную гликемию, при этом оптимальными являются препараты, обеспечивающие при однократном приеме контроль и тощакую, и постпрандиальную гликемию. Некоторые препараты сульфонилмочевины (глибенкламид и др.) необходимо принимать несколько раз в сутки, и, что очень важно, они обладают более резким сахароснижающим действием и

высоким риском развития гипогликемии, что уменьшает вероятность достижения компенсации заболевания. Назначая препараты с резким сахароснижающим действием, мы ограничиваем возможности в достижении компенсации СД без риска гипогликемии.

Диабетон MR 60 мг обеспечивает контроль гликемии в течение суток при однократном приеме и является единственным из препаратов сульфонилмочевины, для которого доказана способность к восстановлению физиологического профиля секреции инсулина (рис. 1). Диабетон MR 60 мг восстанавливает ранний пик секреции инсулина, чем обеспечивает улучшение постпрандиального контроля

Продолжение на стр. 12.

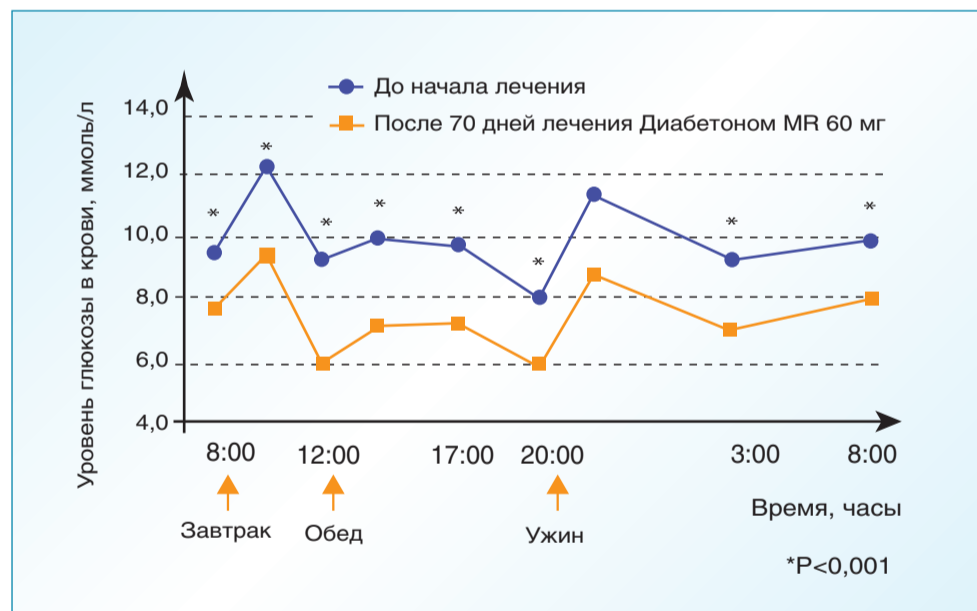


Рис. 1. Стабильный контроль гликемии в течение суток при назначении Диабетона MR 60 мг (P.J. Guillausseau, 2001)

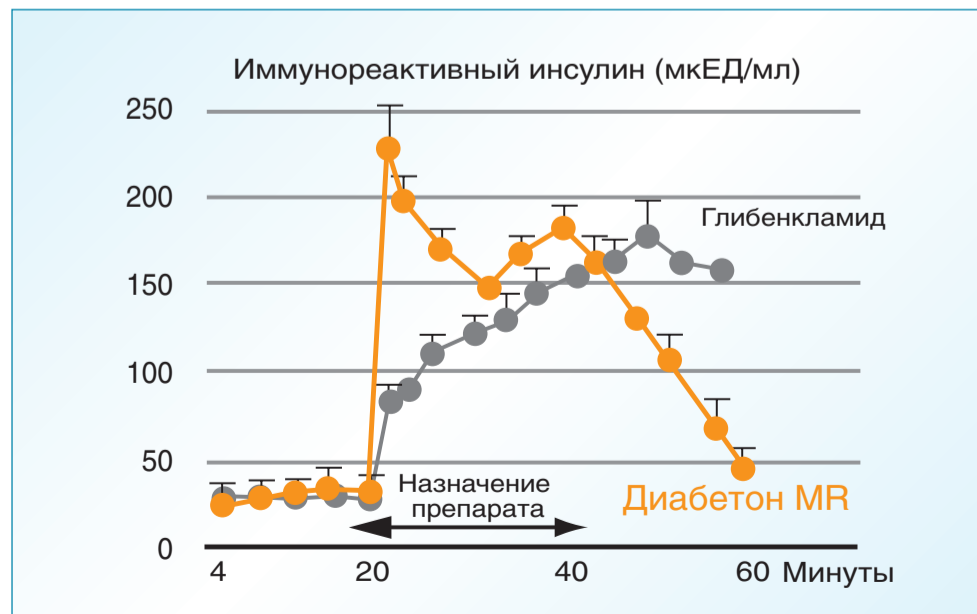


Рис. 2. Диабетон MR 60 мг восстанавливает физиологический профиль секреции инсулина (F. Gregorio et al., 1992)

Роль суточної варіабельності глікемії в оцінці компенсації сахарного діабета 2 типу і виборі сахароснижуючої терапії

Продолжение. Начало на стр. 11.

гликемії, а також предотвращает избыточный выброс инсулина во второй фазе секреции, благодаря чему риск развития гипогликемії на фоне приема препарата минимален, как и его влияние на массу тела. В отличие от Диабетона MR 60 мг, глибенкламид не восстанавливает первую фазу секреции инсулина, но при этом вызывает избыточный выброс этого гормона в позднюю фазу и, соответственно, повышает риск гипогликемії и способствует увеличению массы тела (рис. 2).

Еще одним важным преимуществом препарата Диабетон MR 60 мг является глюкозозависимое действие, то есть усиление секреции инсулина пропорционально уровню глікемії. Благодаря этому препарат обеспечивает эффективное и, что очень важно, адекватное исходному уровню снижение HbA_{1c} без существенного риска гипогликемії. Так, в исследовании ADVANCE терапия, основанная на Диабетоне MR, в подгруппе больных с исходным уровнем HbA_{1c} от 7 до 8% привела к его снижению в среднем на 0,9%, при HbA_{1c} от 8 до 9% – на 1,7%, при HbA_{1c} от 9 до 10% – на 2,6%, при HbA_{1c} > 10% – на 4,3%.

Также в исследовании ADVANCE было показано, что терапия, основанная на Диабетоне MR, одинаково эффективна у разных категорий больных СД 2 типа, в том числе:

- у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и с ожирением, у которых отмечалось снижение HbA_{1c} в среднем на 1, 0,9 и 0,9% соответственно;

- у лиц пожилого (от 65 до 75 лет) и старческого возраста (от 75 лет и старше) – снижение HbA_{1c} на 0,9 и 0,8% соответственно;

- при разной длительности диабета: ≤5 лет – снижение HbA_{1c} на 0,7% (у этих пациентов, как правило, исходно отмечаются более низкие показатели HbA_{1c}), 5-15 лет и >15 лет – на 1,1%.

Как уже отмечалось выше, благодаря тому что Диабетон MR 60 мг восстанавливает физиологический профиль секреции инсулина без чрезмерного ее усиления в позднюю фазу, а также обладает глюкозозависимым действием, риск развития гипогликемії на фоне терапии этим препаратом минимален. Например, в исследовании ACCORD в группе интенсивной сахароснижающей терапии частота эпизодов тяжелой гипогликемії составила 4,5 на 100 пациенто-лет, в исследовании UKPDS – 1,4%, в то время как в исследовании ADVANCE в группе интенсивной терапии, основанной на Диабетоне MR, – всего 0,7%, то есть приблизительно в 7 и 2 раза ниже, чем в ACCORD и UKPDS. Но еще раз напомним, что при этом в исследовании ADVANCE у большинства больных был достигнут целевой уровень глікемії (средний показатель HbA_{1c} составил 6,5%).

Хорошо известно, что СД 2 типа – непрерывно прогрессирующее заболевание, при котором ежегодно утрачивается около 4% функционирующих β-клеток поджелудочной железы. К сожалению, большинство применяемых сегодня сахароснижающих препаратов не в состоянии замедлить этот процесс. Более того, существует точка зрения, что производные сульфаниламидов способны даже усугублять потерю β-клеток, стимулируя их апоптоз. Но, как оказалось, не все препараты сульфаниламидов одинаковы в этом отношении. Так, в исследовании F. Sawada et al. (2008) было показано, что на фоне применения таких производных сульфаниламидов, как глибенкламид и глимепирид, а также еще одного инсулинового секреторного агента натеглинида отмечается существенное повышение внутриклеточной продукции активных форм кислорода, играющих ключевую роль в развитии окислительного стресса, и значительно большая потеря β-клеток поджелудочной железы вследствие их апоптоза. Так, при использовании глибенкламида апоптоз усиливался по сравнению с контрольной культурой клеток в 3 раза, при применении глимепирида – в 2 раза. В то же время применение Диабетона MR не только не повышало, но даже уменьшало продукцию активных форм кислорода и количество апоптотических клеток.

Таким образом, благодаря наличию антиоксидантных свойств Диабетон MR 60 мг обеспечивает защиту β-клеток от апоптоза, а следовательно, и сохранение их функции в течение более длительного периода времени, чем при использовании других производных сульфаниламидов.

Такая уникальная способность Диабетона MR 60 мг сохранять β-клетки, предотвращая их апоптоз, позволяет пациентам с СД 2 типа дольше поддерживать компенсацию без инсулинотерапии. Как было показано в исследовании J. Satoh et al. (2008), терапия Диабетона MR 60 мг дает больным возможность на 6,5 года отсрочить необходимость в ежедневных инъекциях инсулина по сравнению с применением глибенкламида (p<0,0001).

Какую терапию рекомендуется сегодня назначать в самом начале лечения пациентов с СД 2 типа?

Эндокринологам хорошо известен алгоритм-консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA), согласно которому препаратом первой линии является метформин у пациентов, у которых нет противопоказаний к его

применению. При их наличии препаратами первого выбора для стартовой сахароснижающей терапии считают производные сульфаниламидов. Наиболее значимыми и достаточно широко распространенными противопоказаниями к назначению метформина являются сердечная, дыхательная, печеночная недостаточность, нарушение функции почек и алкоголизм.

В то же время согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF) препараты сульфаниламидов рассматриваются в качестве сахароснижающих средств первой линии не только у лиц с непереносимостью метформина или противопоказаниями к его применению, но и у пациентов с СД 2 типа с нормальной массой тела. Предпочтение при этом рекомендовано отдавать производным сульфаниламидов для однократного приема в сутки.

Что касается выбора внутри группы производных сульфаниламидов, то очень показательными в этом плане являются результаты двух крупнейших исследований по изучению эффективности и безопасности интенсивной сахароснижающей терапии при СД 2 типа – ACCORD и ADVANCE. Напомним, что при схожих задачах, сопоставимых исследуемых когортах и достигнутых в обоих исследованиях целевых уровнях HbA_{1c} (6,4 и 6,5% соответственно) у этих клинических испытаний имелись и существенные различия. Заключались они в применяемой

интенсивной терапии применялись тиазолидиндионы (92 vs 19%), инсулин (77 vs 40%) и метформин (95 vs 74%). Из препаратов сульфаниламидов в ACCORD применяли глимепирид, который к концу клинического испытания получали 78% больных группы интенсивного глікемического контроля. В то же время в группе интенсивной терапии исследования ADVANCE, в которой было отмечено снижение кардиоваскулярной смертности (на 12% по сравнению с группой стандартного лечения), основой сахароснижающей терапии выступал Диабетон MR; к концу периода наблюдения этот препарат принимали 91% пациентов. Все остальные сахароснижающие средства назначались уже в дополнение к Диабетону MR и только в том случае, когда на фоне монотерапии не удавалось достичь или удержать целевой уровень HbA_{1c}.

Таким образом, применявшаяся в исследовании ACCORD стратегия интенсивной сахароснижающей терапии приводила к повышению смертности больных СД 2 типа, в то время как стратегия исследования ADVANCE, где Диабетон MR был назначен в качестве основы терапии, продемонстрировала тенденцию к снижению смертности.

Именно результаты исследования ADVANCE дали возможность Диабетону MR 60 мг стать первым и единственным сахароснижающим препаратом, для которого зарегистрировано показание «предупреждение осложнений СД 2 типа: уменьшение риска развития макро- и микрососудистых осложнений, в частности новых случаев или прогрессирования нефропатии у пациентов с СД 2 типа» (рис. 3).



Рис. 3. Достоверное снижение риска развития осложнений сахарного диабета в группе интенсивного контроля глікемії в исследовании ADVANCE

стратегии сахароснижающей терапии и клинических исходах. Так, в исследовании ACCORD, гипоглікемическая ветвь которого была прекращена досрочно в связи с повышением общей смертности на 22% и кардиоваскулярной на 35%, в группе интенсивного глікемического контроля с самого начала разрешалось назначение любых сахароснижающих препаратов. К концу этого исследования значительно чаще, чем в ADVANCE, в группе

В целом благодаря всем описанным выше свойствам Диабетон MR 60 мг является высокоэффективным и безопасным средством для контроля глікемії и существенно снижает риск осложнений СД – микрососудистых, риск которых четко коррелирует с уровнем глікемії, и макрососудистых, для которых связь с уровнем глікемії не так очевидна.

Подготовила Наталья Мищенко

