



Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа

Д. м. н., проф. А.С. АМЕТОВ

В статье подробно описан современный подход к лечению сахарного диабета (СД) 2 типа, основанный на алгоритме, предложенном в 2011 г. Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation, IDF).

Даны характеристики основных сахароснижающих препаратов с точки зрения эффективности и безопасности терапии, профилактики макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Сахарный диабет 2 типа – прогрессирующее заболевание, характеризующееся постоянным ухудшением гликемического контроля, причиной которого являются инсулинорезистентность и нарушение функции бета-клеток. Многочисленные исследования показывают, что во время установления диагноза СД 2 типа функция бета-клеток снижена на 50–70%! В течение первых 15 лет после установления диагноза скорость потери массы функционирующих клеток составляет 2–3% в год, а темп снижения функции через 3 года в среднем составляет уже 18% ежегодно.

Важно отметить, что контроль гликемии, основанный на определении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений СД 2 типа.

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время в распоряжении врачей-клиницистов имеется достаточно широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии. Тем не менее в странах со средним и низким уровнем дохода на душу населения многие из лекарственных препаратов доступны ограниченно. Кроме того, для того чтобы фармакологическое лечение использовалось эффективно и безопасно, вне всякого сомнения, должны разрабатываться и внедряться руководства к действию – алгоритмы управления. В этой связи абсолютно справедливо звучит вопрос, помогают ли нам руководства в управлении СД 2 типа? Несомненный ответ «Да!», но во многом это зависит от качества руководства.

Алгоритмы лечения должны служить ориентирами при выборе путей, посредством которых сахароснижающие средства могут быть

использованы по отдельности или в составе комбинированного лечения. В своих глобальных рекомендациях по профилактике и лечению СД 2 типа, изданных в 2005 г., Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) определила выбор препаратов, но не сформулировала алгоритм лечения, главным образом, в связи с выраженными различиями между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Однако в обновленных рекомендациях (2011 г.) приводится общий алгоритм, предназначенный для адаптации с целью использования в каждой конкретной стране (рис. 1).

Разработка алгоритмов управления СД 2 типа сложна по ряду причин. Основной проблемой является существенно ограниченная доказательная база по выбору конкретных вариантов лечения или комбинаций препаратов, что может быть проиллюстрировано следующим примером. Если не учитывать модификацию образа жизни, в настоящее время в нашем распоряжении имеются сахароснижающие препараты как минимум 7 терапевтических классов: метформин, производные сульфонилмочевины (включая глиниды), ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы

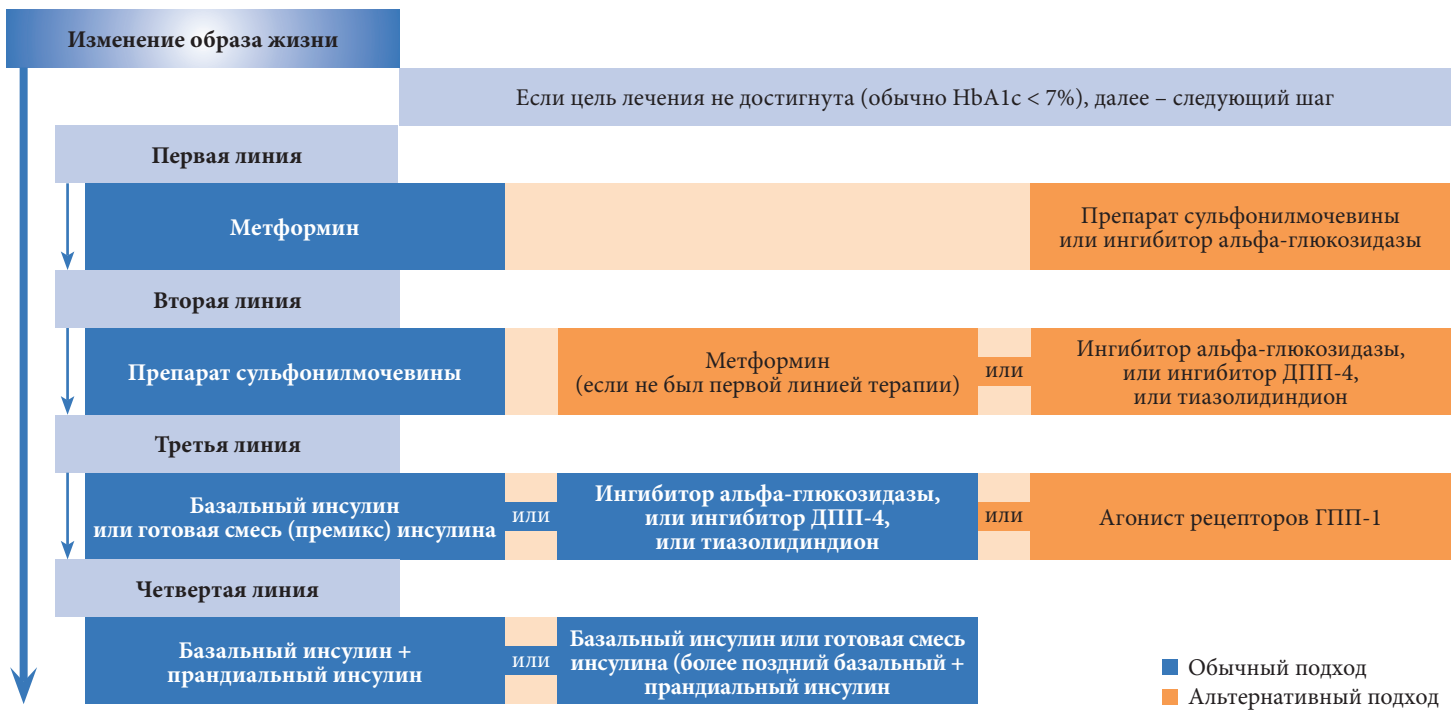


Рис. 1. Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2 типа (IDF, 2011)

дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулин. Таким образом, существует 150 вариантов ($5 \times 6 \times 5$) тройной терапии и 600 вариантов ($5 \times 6 \times 5 \times 4$) терапии четырьмя препаратами, и это без учета сочетаний препаратов в рамках одного класса. Очевидно, что алгоритмы лечения не могут быть по-настоящему научно обоснованными, ввиду отсутствия сравнительных исследований для всех доступных комбинаций препаратов. Тем не менее можно разработать основанные на доказательствах консенсусные алгоритмы, но в таких случаях важен баланс имеющихся доказательств и согласованного мнения экспертов, чтобы избежать ошибок (некоторые уже допущены в отдельных алгоритмах). Необходимо подчеркнуть важность выбора целей терапии. Стоит ли назначать жесткие цели управления СД 2 типа? Сейчас уже известно, что снижение уровня гликированного гемоглобина до 7% уменьшает риск развития микрососудистых и невропатических осложнений сахарного диабета

и ассоциировано с долгосрочным снижением риска макрососудистых осложнений.

В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что интенсивное лечение инсулином или препаратом сульфонилмочевины (ПСМ), по сравнению со стандартным лечением, предпочтительнее с точки зрения первичной профилактики у пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2 типа: более чем за 10 лет лечения отмечалось снижение на 25% риска развития микрососудистых конечных точек.

Сохраняющаяся неопределенность в отношении того, снижает ли интенсивный контроль гликемии риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, стала пусковым моментом для долгосрочных мегаисследований. В этих исследованиях сравнивали влияние интенсивной терапии и традиционного лечения на риск сосудистых осложнений СД у пациентов с установленным СД 2 типа и относительно высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: ADVANCE (Action in Diabetes

and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Исследование ACCORD было приостановлено на 18 месяцев раньше из-за возросшего риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов в группе, рандомизированной по жесткому гликемическому контролю (целевой уровень HbA1c менее 6,0%). В исследовании VADT, в котором пациенты были выделены в группу интенсивного гликемического контроля с целевым уровнем HbA1c 6%, не отмечалось значимого снижения риска развития ни конечной точки серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, застойная сердечная недостаточность, хирургические вмешательства на артериях, неоперабельная ишемическая болезнь сердца и ампутация вследствие ишемической гангрены), ни летальности после 5,6 лет наблюдений.

Только в исследовании ADVANCE, где применялся гликлазид модифи-



цированного высвобождения (МВ) (Диабетон МВ, Франция) и целевой уровень HbA1c равнялся 6,5% и менее, была получена тенденция к снижению макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности. Именно эти данные стали причиной для продолжения наблюдения в исследовании ADVANCE ON, целью которого была оценка влияния интенсивного контроля гликемии на основные макрососудистые исходы в течение более длительного периода. Более того, результаты исследования ADVANCE послужили основанием для внесения дополнительных показаний в инструкцию по медицинскому применению Диабетона МВ, согласно которой этот препарат рекомендован в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного контроля гликемии.

В этом исследовании снижение риска микрососудистых осложнений было обусловлено, прежде всего, значительным – на 21% – снижением частоты развития нефропатии, в том числе снижением на 30% встречаемости макроальбуминурии. Было отмечено также снижение на 9% риска развития микроальбуминурии. Более того, у пациентов с исходной альбуминурией в группе интенсивного лечения в 62% случаев отмечалось обратное развитие процесса, по крайней мере, на одной стадии (от микроальбуминурии к нормоальбуминурии, от макроальбуминурии к микроальбуминурии), с преимущественным достижением нормоальбуминурии [1]. По сравнению с традиционным гликемическим контролем, интенсивный контроль гликемии повышал вероятность регресса альбуминурии на 15%. Это очень важное открытие, так как альбуминурия является известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и ее прогрессирование приводит в итоге к терминальной почечной недостаточности.

Такие исследования, как ADVANCE, позволяют нам не только установить значение хорошего контроля гликемии, но и подчеркивают важность правильного выбора лекарственного препарата для улучшения исходов заболевания даже в пределах одной группы препаратов.

В алгоритме IDF на первом этапе лечения рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни, что согласуется и с другими руководствами. Последующие изменения в тактике лечения рекомендуются производить, если через 3 месяца такой подход оказывается неэффективным в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина, а также плохо переносится или приводит к гипогликемии. На каждом последующем этапе в руководстве IDF рекомендуется как обычный, так и альтернативный подход. Необходимо оценивать изменения в ответ на добавление препарата или увеличение дозы, при этом неэффективные препараты должны быть отменены.

Метформин считается пероральным сахароснижающим препаратом первого ряда и обычно рекомендуется к назначению в отсутствие противопоказаний, таких, например, как почечная недостаточность. Обоснованием для этой рекомендации во многих руководствах является влияние метформина на массу тела, низкий риск гипогликемии и невысокая стоимость. Тем не менее часто отмечается непереносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта, а необходимость регулярного контроля функции почек может быть проблематичной для многих систем здравоохранения.

Что касается данных по долгосрочным исходам терапии метформином, они были получены лишь в одном, дополнительном исследовании UKPDS у людей с избыточной массой тела [2]. В группе метформина медиана уровня HbA1c была почти такой же, как и в группе интенсивного контроля с помощью ПСМ или инсулина. В группе с назначением метформина наблюдалось достоверно

более выраженное снижение частоты любой связанной с диабетом конечной точки, а также общей смертности. Говоря о других исходах, включая инфаркт миокарда и микрососудистые осложнения, достоверных различий по сравнению с группами интенсивного лечения не отмечалось. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что метформин способен уменьшить сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем можно предполагать, исходя из величины снижения HbA1c. Однако недавно проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований с оценкой влияния метформина на сердечно-сосудистые события и смертность не подтвердил возможную пользу метформина в улучшении макрососудистых исходов [3].

В то же время в двух крупных рандомизированных исследованиях с оценкой конечных точек и участием многих тысяч пациентов было показано, что ПСМ уменьшают частоту микрососудистых осложнений [1, 4]. И, конечно, никакой другой класс пероральных гипогликемических средств не поддерживается столь хорошо данными исследований.

Таким образом, глобальной альтернативой метформину как препарату первого ряда являются производные сульфонилмочевины или ингибиторы альфа-глюкозидазы.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы используются и популярны в некоторых, особенно азиатских, странах [5]. Однако на фоне их применения часто возникают желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как метеоризм и диарея.

Производные сульфонилмочевины эффективны и широко используются во всем мире. Хотя ПСМ относят к одному классу препаратов, между ними имеются существенные различия. Это, в первую очередь, относится к особенностям строения молекулы действующего вещества и свойствам, связанным с этими особенностями. Так, например, гликлазид МВ имеет особое строение молекулы. Наличие аминокзобициклооктановой груп-



пы обуславливает его высокую аффинность, селективное и обратимое связывание с рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. Для пациента это означает не только эффективность, но и низкий риск гипогликемии и практически абсолютную безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время простое снижение уровня гликированного гемоглобина уже не является сложной задачей. Врачей интересует качество достижения контроля гликемии, безопасность и дополнительные преимущества для пациента (отсутствие эпизодов гипогликемии, прибавки массы тела, предупреждение микро- и макрососудистых осложнений). Именно этим требованиям отвечают ПСМ второго поколения, в частности гликлазид МВ.

Рассматривая современные препараты этого класса через призму соотношения эффективности и безопасности, можно привести в качестве примера исследование GUIDE (Glucose control In type 2 diabetes: Diamicon modified release versus glimepiride), в котором при использовании эквивалентных дозировок гликлазида МВ (Диабетон МВ, Франция) и глимепирида (до 120 мг и до 6 мг соответственно) была отмечена сравнимая эффективность в отношении снижения уровня HbA1c. Но в то же время эпизоды гипогликемии на фоне применения гликлазида МВ отмечались в 2 раза реже [6]. При том что современная терапия СД 2 типа предполагает индивидуальный подход к каждому конкретному больному и требует точного подбора дозы, гликлазид МВ может быть рекомендован пациенту с любым уровнем HbA1c. Важен подбор корректной дозы и своевременное ее титрование, как это было наглядно продемонстрировано в исследовании ADVANCE: у пациентов с исходным уровнем HbA1c 7–8% снижение уровня HbA1c составило 0,9%, с исходным уровнем 8–9% – 1,7%, 9–10% – 2,6%, а при исходном уровне HbA1c более 10% – 4,3% (рис. 2).

Обращает на себя внимание, что 70% больных в группе интенсивного контроля в исследовании ADVANCE принимали гликлазид МВ в дозировке 120 мг/сутки. При этом количество эпизодов гипогликемии было в 7 раз меньше, чем в группе интенсивного контроля в исследовании ACCORD, и в 2 раза меньше, чем в исследовании UKPDS; кроме того, на фоне длительного применения гликлазида МВ не было отмечено прибавки массы тела [1].

Относительно эпизодов гипогликемии вызывает интерес ряд сравнительных исследований. Основной их задачей было оценить число эпизодов гипогликемии на фоне производных сульфонилмочевины и нового класса препаратов – ингибиторов ДПП-4. Было отмечено, что частота симптоматических гипогликемий при применении гликлазида МВ сравнима с частотой эпизодов гипогликемии на фоне терапии ингибитором ДПП-4 (рис. 3) [7, 8].

Если монотерапия не позволяет достичь целевого уровня гликемии, необходимо назначить второй препарат. Из множества вариантов в руководстве IDF рекомендуется добавить ПСМ в качестве стандартного подхода для пациентов, получающих метформин. Вместо ПСМ может быть добавлен ингибитор альфа-глюкозидазы, ингибитор ДПП-4 или тиазолидинион. Если учитывать только данные по эффективности, выбор небольшой. Комбинированная терапия уменьшает уровень HbA1c в большей степени, чем монотерапия (разница примерно на 1%), при этом большинство комбинаций приводят к одинаковому снижению этого показателя [9]. Таким образом, основными факторами, определяющими выбор, являются доступность, стоимость препарата, а также, что важно и о чем мы уже подробнее образом говорили, дополнительные преимущества ПСМ (отсутствие гипогликемий, прибавки массы тела, предупреждение микро- и макрососудистых осложнений). Исходя из представленных выше данных

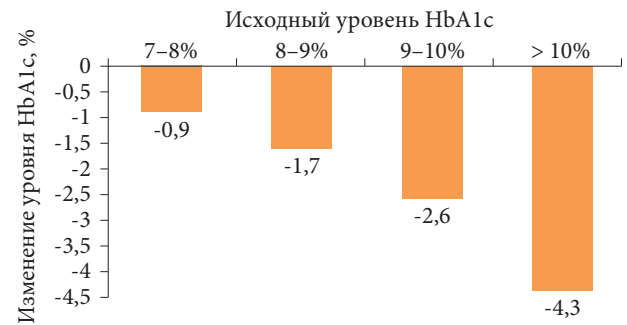


Рис. 2. Стратегия, основанная на применении гликлазида МВ 60 мг, позволяет снижать уровень HbA1c в соответствии с потребностями пациента

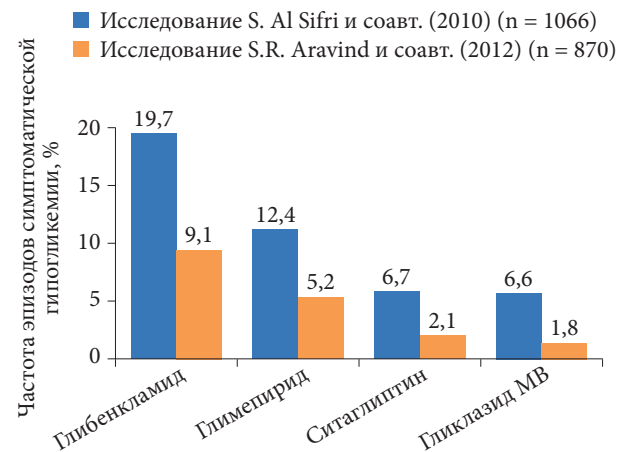


Рис. 3. Частота эпизодов симптоматической гипогликемии на фоне терапии гликлазидом МВ 60 мг не выше, чем при применении ингибиторов ДПП-4

по высокой эффективности и безопасности, а также способности снижать риск макрососудистых осложнений, наиболее логичным выбором в данной ситуации является добавление к метформину гликлазида МВ.

Если терапия как метформином, так и ПСМ сопровождается побочными эффектами либо противопоказана, следует рассмотреть другие варианты среди препаратов второго ряда.

Ингибиторы ДПП-4 восстанавливают уровни эндогенных инкретинов, а также глюкозозависимым образом восстанавливают уровни инсулина и глюкагона. Метаанализ R.E. Amori и соавт. [10] показал, что по сравнению с плацебо ингибиторы ДПП-4 снизили уровень HbA1c примерно на 0,7% и были нейтраль-



ными в отношении гипогликемии и массы тела. В исследовании отмечался повышенный риск инфекций (назофарингит и инфекции мочевыводящих путей). Ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали эффективность при добавлении к метформину, ПСМ или комбинации метформина и ПСМ. Важно, что достаточно крупных исследований с оценкой долгосрочной эффективности и безопасности этих средств пока не проводилось. В настоящее время ингибиторы ДПП-4 изучаются в более длительных исследованиях с оценкой сердечно-сосудистых исходов.

Тиазолидиндионы (глитазоны) снижают уровень глюкозы крови при назначении в виде моно-, били или тройной терапии. Тем не менее их побочные эффекты и возрастающие опасения по поводу безопасности привели к снижению частоты использования этой группы препаратов. Наиболее частыми нежелательными эффектами являются прибавка массы тела и задержка жидкости в организме, что может привести к периферическому отеку и застойной сердечной недостаточности. Появляется все больше данных о том, что эти препараты могут повышать риск возникновения переломов, особенно у женщин [11]. Результаты некоторых метаанализов свидетельствуют о возрастании риска инфаркта миокарда при лечении росиглитазоном [12], хотя в исследовании RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in oRal agent combination therapy for type 2 Diabetes – Оценка сердечно-сосудистых исходов при комбинированной пероральной терапии сахарного диабета 2 типа) этот эффект выявлен не был [13]. Некоторые регуляторные органы потребовали привести предупреждение об этом риске на этикетке препарата и добавили новые ограничения по его назначению. Росиглитазон отзывается с рынка в Великобритании по рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Evaluation Agency, EMEA), которое решило, что выгоды этого пре-

парата больше не перевешивают потенциальные риски его применения. Терапия пиоглитазоном не сопровождалась увеличением сердечно-сосудистого риска, а в исследовании PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular eVents – Проспективное клиническое исследование влияния пиоглитазона на макрососудистые события) сообщалось об уменьшении риска некоторых исходов [14]. Однако недавно появились опасения по поводу повышения риска развития рака мочевого пузыря при лечении препаратом в течение более 1 года. На основании этих опасений Франция приостановила использование пиоглитазона, а Германия рекомендовала не начинать лечение пиоглитазоном у новых пациентов. Хотя тиазолидиндионы включены как возможный вариант терапии в алгоритм IDF, предпочтение отдается другим препаратам. Что касается их безопасности, IDF продолжит контролировать ситуацию, особенно в отношении любых последующих регуляторных ограничений.

Если контроль сахарного диабета на фоне комбинированной терапии еще остается неудовлетворительным и необходим третий препарат, стандартный подход, согласно алгоритму IDF, заключается в добавлении третьего перорального препарата либо переводе пациента на инсулинотерапию. Агонисты рецепторов ГПП-1 указываются только как препараты альтернативного подхода, в основном в связи с их высокой стоимостью.

В качестве третьего перорального препарата могут быть назначены ингибитор ДПП-4, ингибитор альфа-глюкозидазы или тиазолидиндион. Что касается инсулинов, можно добавить базальный инсулин 1 раз в день либо готовые смеси инсулинов (премикс) 2 раза в день, обычно в комбинации с пероральными противодиабетическими средствами. Дискуссию по поводу этих двух схем инсулинотерапии продолжают, однако в недавно опубликованном систематическом обзоре от-

мечалось, что процент пациентов с достижением целевого уровня HbA1c < 7,0% при использовании этих схем был примерно одинаковым. При этом имела значительная гетерогенность результатов исследования в отношении конечной дозы инсулина и применения пероральных препаратов; общая частота эпизодов гипогликемии также варьировала, хотя прибавка массы тела была меньше при лечении базальным инсулином [15].

Альтернативная возможность заключается в добавлении агониста рецепторов ГПП-1, который по сравнению с плацебо снизил уровень HbA1c на 1,0% и обеспечил умеренное и непрерывное снижение массы тела, а также отличался низкой частотой эпизодов гипогликемии, хотя и ассоциировался с частыми желудочно-кишечными побочными эффектами, особенно тошнотой и рвотой. В настоящее время проводятся исследования агонистов рецепторов ГПП-1 с оценкой их долгосрочной эффективности и безопасности [10].

Последний этап в алгоритме IDF заключается в переходе на инсулинотерапию в случае, если тройная пероральная терапия потерпела неудачу в достижении целевого контроля гликемии, либо усилении инсулинотерапии с помощью базального и прандиального инсулинов. В общем алгоритме лечения IDF принимаются во внимание различия между странами по наличию, доступности и стоимости препаратов. Этот алгоритм не является жестким предписанием, а сформулирован, скорее, с целью адаптации для локального применения в разных странах. Он будет непрерывно обновляться по мере появления новых данных, особенно результатов проводимых в настоящее время исследований с оценкой исходов.

В заключение следует особо подчеркнуть, что алгоритмы – это информация к клиническому размышлению, а управление СД 2 типа должно быть индивидуальным, «приталенным» для данного конкретного пациента. ☺