

С.В. ВОРОБЬЕВ

д.м.н., профессор

Ростовский  
государственный  
медицинский университет

г. Ростов-на-Дону

# Комментарии к заявлению консенсусной группы экспертов Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов в области сахарного диабета 2 типа: алгоритм контроля гликемии

*В начале осени 2009 г. опубликован взгляд американских эндокринологов на алгоритм контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (1). Это событие является достаточно интересным как с точки зрения времени публикации, так и с точки зрения содержания.*

**П**ринципы, положенные в основу этого алгоритма, довольно просты и конкретны. По мнению авторов, для всех пациентов с сахарным диабетом существенное значение имеет модификация образа жизни (питание и физическая нагрузка). Устранение ожирения или избыточного веса, а также выработка активного образа жизни – все это может привести к значимому лечебному эффекту.

Также интересно, что в качестве основной цели лечения рекомендуется достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), составляющего 6,5%. Эта цель должна быть адаптирована для

конкретного пациента с учетом различных факторов: сопутствующих заболеваний, длительности сахарного диабета, сведений о гипогликемии, способности распознавать гипогликемию, степени образованности, мотивации и приверженности пациента рекомендациям, возраста, ограничений прогнозируемой продолжительности жизни и использования других лекарственных препаратов. Эффективность терапии должна оцениваться часто, например каждые 2-3 месяца, с определением HbA1c, просмотром записей о самоконтроле глюкозы крови. По мнению авторов, приоритет должен отдаваться безопасности и эффективности, а не стоимости лекарственных препаратов как таковой, поскольку цена лекарственной терапии составляет лишь небольшую часть стоимости всей помощи, оказываемой пациенту с сахарным диабетом.

Авторы подчеркивают, что алгоритм лечения должен быть максимально простым, чтобы получить признание у врачей, добиться использования его в клинической практике и оценить его пользу. Он должен способствовать повышению образования клиницистов и

помогать проводить лечение на месте его применения.

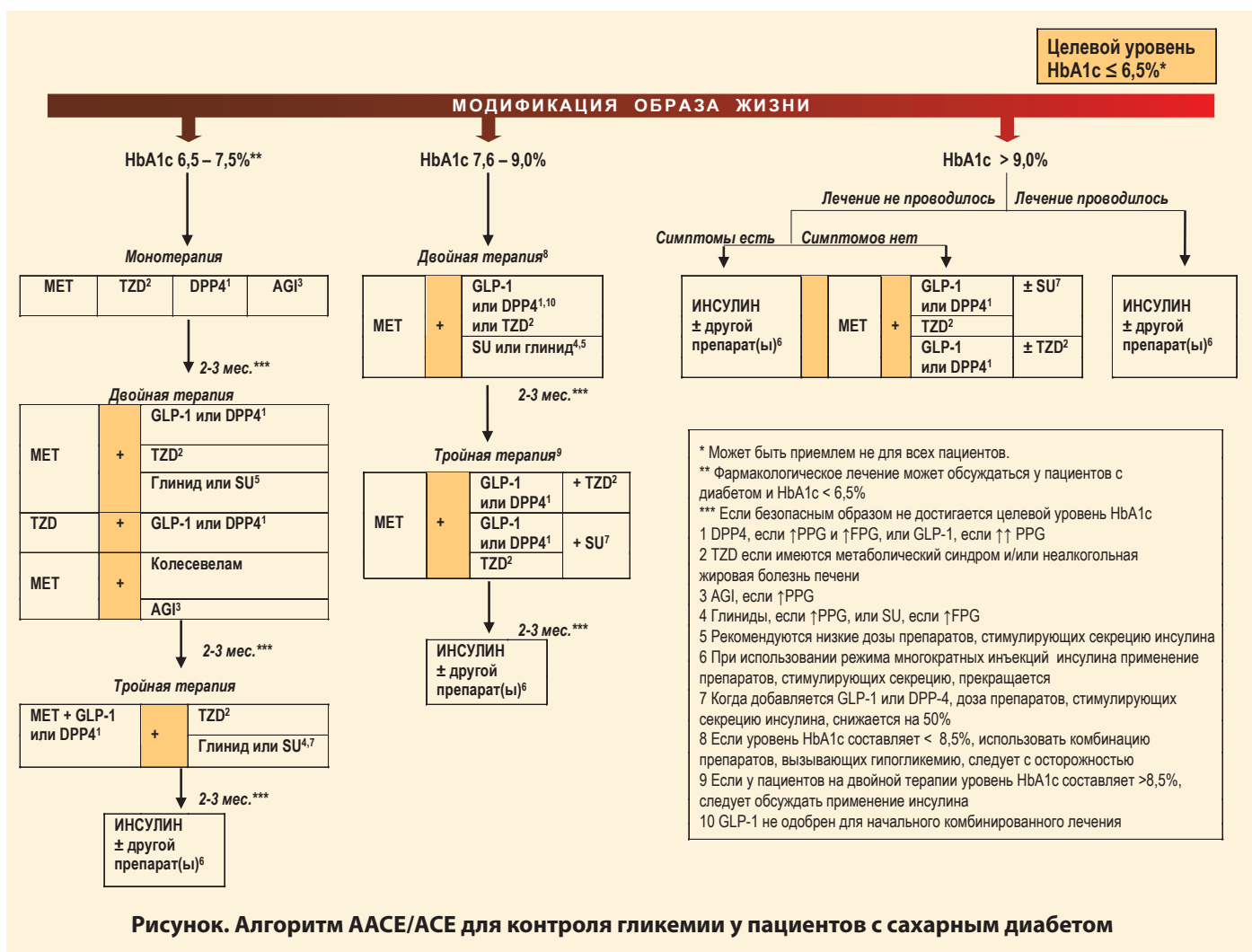
## ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ HbA1c

Обоснование для целевого уровня HbA1c, составляющего 6,5%, представлено в Рекомендациях по сахарному диабету Американской ассоциацией клинических эндокринологов (2007 г.).

Исследования ACCORD (2) и VADT (3) подтвердили, что последовательно более низкие уровни HbA1c коррелируют со снижением риска микроваскулярных и макроваскулярных осложнений. Недавно проведенный мета-анализ 5 проспективных РКИ (рандомизированных контролируемых исследований) показал, что суммарному уровню HbA1c менее 6,6% соответствует значимо меньшая частота коронарных событий и случаев смерти, чем уровню 7,5%. Данные исследования также показали, что риск кардиальных событий и смерти более высок у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно при тяжелой гипогликемии), отношение польза/риск терапии последовательно снижается по мере увеличения продолжительности сахарного диабета. Поэтому у пациентов с длительностью сахарного диабета более 12 лет использование интенсифицированной терапии может быть, по крайней мере, относительно противопоказано (исследование VADT).

Авторы считают, что один из самых важных аспектов предлагаемого алгоритма состоит в настоящей рекомендации в отношении тщательного мониторинга терапии (каждые 2-3 месяца) и ее

**Тиазолидиндионам может отдаваться предпочтение у пациентов с очевидной инсулинорезистентностью или клиническими признаками «метаболического синдрома», а также у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование RECORD доказывает высокую эффективность и сравнимую безопасность росиглитазона. Возможно их применение в раннем периоде.**


**Таблица 1. Сокращения, используемые на рисунке**

Сокращение	Класс препаратов	Международное непатентованное (дженерическое) наименование	Торговое название
<b>AGI</b>	Ингибиторы α-глюкозидазы	Акарбоза (Acarbose) Миглитол (Miglitol)	Precose Glyset
<b>DPP4</b>	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4)	Ситаглиптин (Sitagliptin) Саксаглиптин (Saxagliptin)	Januvia Onglyza
<b>GLP-1</b>	Миметики инкретина (Агонисты глюкагоноподобного пептида-1)	Экзенатид (Exenatide)	Byetta
<b>MET</b>	Бигуаниды	Метформин (Metformin)	Metformin (дженерик), Glucophage XR, Glumetza, Riomet, Fortamet
<b>SU</b>	Производные сульфонилмочевины	Глибурид (Glyburide) Глипизид (Glipizide) Глимепирид (Glimepiride)	DiaBeta, Glynase, Micrinase Glipizide (дженерик), Glucotrol, Glucotrol XL Amaryl
<b>TZD</b>	Тиазолидиндионы	Росиглитазон (Rosiglitazone) Пиоглитазон (Pioglitazone)	Avandia® Actos
Сокращения	Определение	Комментарий	
<b>FPG</b>	Глюкоза плазмы натощак	После воздержания от пищи ночью, по крайней мере в течение 8 часов	
<b>PPG</b>	Постпрандиальный уровень глюкозы	Через 2 ч после еды	

<sup>8</sup> Существуют следующие комбинации препаратов в одной таблетке: ситаглиптин + метформин (Janumet), пиоглитазон + метформин (ActoPlus Met), росиглитазон + метформин (Avandamet), репаглинин + метформин (Prandi Met), глипизид + метформин (Metaglip и дженерические наименования) и глибурид + метформин (Glucovance и дженерические наименования).  
 Примечание: в алгоритме указаны препараты, зарегистрированные в США

усиления вплоть до достижения целевого уровня HbA1c.

### СТРАТИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУЩЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ HbA1c

Если у пациента уровень HbA1c составляет 7,5% или ниже, существует возможность достигнуть целевого уровня HbA1c (6,5%) с помощью монотерапии. Если монотерапия не позволяет достигнуть этой цели, то обычно переходят к двойной, а затем к тройной терапии; на последнем этапе должна начинаться инсулинотерапия с применением или без применения дополнительных средств.

Если у пациента уровень HbA1c составляет от 7,6% до 9%, нужно начинать лечение с двойной терапии, поскольку шансы достижения цели с использованием одного препарата отсутствуют. Если двойная терапия оказывается недостаточной, следует начать тройную терапию, а затем и инсулинотерапию с применением или без применения дополнительных пероральных препаратов.

Если у пациента уровень HbA1c составляет больше 9%, то вероятность достижения целевого уровня HbA1c (6,5%) мала, даже если используется двойная терапия. Если у данного пациента отсутствуют клинические симптомы, можно начинать лечение с тройной терапии, например, основывающейся на комбинации метформина и миметика инкретина (или ингибитора дипептидилпептидазы-4) с производным сульфонилмочевины или тиазолидиндиона. Однако, если у данного пациента имеются клинические симптомы или терапия с применением указанных препаратов оказалась недостаточной, то уместно начать инсулинотерапию с применением или без применения дополнительных пероральных препаратов.

В тех случаях, когда в соответствии с данным алгоритмом пока-

зана терапия инсулином (см. рисунок), можно использовать любой из следующих 4 общих подходов:

- базальный инсулин – аналог инсулина длительного действия (гларгин, детемир) – обычно применяют 1 раз в день;

- готовые смеси инсулинов с использованием быстродействующего аналога и протамина (NovoLog® Mix, Humalog® Mix) обычно применяют 2 раза в день перед завтраком и обедом, но иногда используют только перед основным приемом пищи;

- базально-болюсный режим или многократные инъекции в течение дня с использованием быстродействующих аналогов инсулина – аспарт (NovoLog®), лиспро (Humalog®) или глупизин (Apidra®) – совместно с аналогом инсулина длительного действия, гларгином (Lantus®) или детемиром (Levemir®);

- «прандиальный» режим применения инсулина, включающий использование аналогов быстродействующего инсулина без применения базального или длительно действующего инсулинового компонента. Это возможно, если у пациента применяется сенситайзер инсулина (метформин), который обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в плазме натощак.

Авторы рекомендуют по возможности не использовать традиционный («R») человеческий инсулин или инсулин NPH («N») в связи с тем, что эти препараты инсулина не обладают достаточно предсказуемой динамикой действия, которая адекватно имитирует нормальный физиологический профиль секреции.

### ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВНИ HbA1c СОСТАВЛЯЮТ ОТ 6,5% ДО 7,5%

**Монотерапия.** У пациента с уровнем HbA1c в пределах 6,5-7,5% существует вероятность достиже-

ния целевого уровня HbA1c (менее 6,5%) в результате использования одного препарата. В этом алгоритме рекомендуются метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы α-глюкозидазы. Метформин, благодаря безопасности и эффективности, является «краеугольным камнем» монотерапии. Авторы отмечают, что у некоторых пациентов с сахарным диабетом и уровнями HbA1c < 6,5% применение фармако-терапии также может обсуждаться. При таком уровне HbA1c использование препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины или меглитинид / «глинид»), не рекомендуется.

Тиазолидиндионам может отдаваться предпочтение у пациентов с очевидной инсулинорезистентностью или клиническими признаками «метаболического синдрома», а также у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование RECORD (4) доказывает высокую эффективность и сравнимую безопасность росиглитазона. Возможно их применение в раннем периоде.

Если монотерапия в отношении достижения целевого уровня HbA1c неэффективна даже после соответствующего титрования дозы, следует переходить к двойной терапии.

**Двойная терапия.** Авторы считают, что у большинства пациентов «краеугольным камнем» двойной терапии должен быть метформин, что обусловлено его эффективностью. Когда метформин противопоказан, в качестве «фундамента» двойной терапии могут назначаться тиазолидиндионы. Поскольку метформин и тиазолидиндион будут действовать как сенситайзеры инсулина, вторым компонентом двойной терапии обычно является миметик инкретина, ингибитор дипептидилпептидазы-4, глинид или производное сульфонилмочевины. Агонист глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 безопаснее глинидов или производных сульфонилмочевины в отношении риска гипогликемии. Несмотря на риск побочных желудочно-кишечных эффектов (которые обычно транзиторны)

**У пациента с уровнем HbA1c в пределах 6,5-7,5% существует вероятность достижения целевого уровня HbA1c (менее 6,5%) в результате использования одного препарата. В этом алгоритме рекомендуются метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы α-глюкозидазы.**



Труднее удержать контроль длительно

## Достижение целевого уровня - это просто

Комбинированный препарат Авандии с метформинном обеспечивает улучшение гликемического контроля 1, 2

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ® И АВАНДАМЕТ®

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препаратов Авандия и Авандамет перед назначением препаратов. АВАНДИЯ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П № 013617/01-2003.

АВАНДАМЕТ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР 000979

АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемические средства для перорального применения.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАНОЕ ИЗВАНЕНИЕ: АВАНДИЯ: росиглитазон.

АВАНДАМЕТ: росиглитазон + метформин.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ. АВАНДИЯ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 2 мг, 4 мг, 8 мг росиглитазона малеата. АВАНДАМЕТ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, содержащие 1 мг или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина гидрохлорида соответственно.

Код АТХ: АВАНДИЯ: A10BG; АВАНДАМЕТ: A10BD02

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. АВАНДИЯ: Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, или метформинном с целью улучшения контроля гликемии. Для улучшения гликемического контроля Росиглитазон можно применять также в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия). АВАНДАМЕТ: Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диеты или монотерапии тиазолидиндионом или метформинном, а также пациентов, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндионом и метформина. Авандамет может быть использован в комбинации с производными сульфонилмочевины (трекомпонентная комбинация) для гликемического контроля.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально.

АВАНДИЯ: 4 мг 1 раз в сутки. Через 6-8 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки (8 мг 1 раз или 4 мг 2 раза в сутки). АВАНДАМЕТ: 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформинном.

**Показания к коррекции:** АВАНДИЯ: специальная коррекция дозы не требуется. АВАНДАМЕТ: коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать. Пациенты с нарушением функции почек. АВАНДИЯ: с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Пациенты с нарушением функции печени. АВАНДИЯ: противопоказана при умеренном или тяжелом нарушении. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Дети и подростки: не рекомендованы.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** АВАНДИЯ: Повышенная чувствительность к росиглитазону или другим компонентам препарата, сахарный диабет типа 1; умеренное или тяжелое нарушение функции печени; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность в том числе в анамнезе; функционального класса I - IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином. Не рекомендовано совместное применение с нитратами. С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

АВАНДАМЕТ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе; функционального класса I - IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином; острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок); почечная недостаточность; эпилепсия; острая алкогольная интоксикация; диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома; почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина менее 70 мл/мин; острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Не рекомендуется совместное применение с нитратами.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Лактацидоз АВАНДАМЕТ: редкое, но серьезное метаболитическое осложнение, которое может возникнуть вследствие комбинации метформина, преимущественно у больных с клинически значимыми нарушениями функции почек. Функция почек АВАНДАМЕТ: Необходим регулярный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови. Задержка жидкости и сердечная недостаточность. Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, которая ухудшает течение хронической сердечной недостаточности. В очень редких случаях задержка жидкости может проявляться в виде быстрого и чрезмерного увеличения массы тела. Пациенты должны наблюдать на предмет развития симптомов, связанных с задержкой жидкости в организме. При усугублении кардиологического статуса следует отменить Авандию или Авандамет.

Назначение росиглитазона, также как и других пероральных сахароснижающих препаратов, не рекомендуется при остром коронарном синдроме. Данные о возможности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (пациенты плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными сахароснижающими препаратами различий в частоте ишемических событий не отмечено. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, сравнивающих росиглитазон метформин и сульфонилмочевину. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена.

**Авандамет™**  
росиглитазона малеат/метформин

Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может увеличивать риск появления отеков. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуется усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины при необходимости.

Мониторинг функции печени. Имеются редкие сообщения о нарушении функции печени при приеме росиглитазона. Терапия не должна инцидировать, если исходно отмечается повышение концентрации фермента АЛТ более, чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. Увеличение массы тела. Рекомендуется тщательный мониторинг. Анемия. Лечение росиглитазоном может сопровождаться уменьшением уровня гемоглобина. Риск развития анемии увеличивается при исходно сниженных значениях гемоглобина. Гипогликемия. АВАНДИЯ: Риск развития увеличивается при сочетании применения с препаратами сульфонилмочевины или в качестве тройной терапии. Может потребоваться коррекция дозы сульфонилмочевины. Хирургические вмешательства. АВАНДАМЕТ: необходимо отменить за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновить не ранее чем через 48 ч после операции. Применение контрастных средств, содержащих йод. АВАНДАМЕТ: следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновить его прием можно не ранее 48 часов после процедуры, и только после подтверждения нормальной функции почек. Женщины предменопаузального возраста с отсутствием овуляций. Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение данными препаратами жабрами в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину может привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.**

При сочетании применения с ингибиторами СУРЭС (инг. Гепифиброзил) или индукторами фермента СУРЭС (инг. Рф-аминатор), необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон-метформин повышается риск развития лактацидоза. Требуется более частый контроль гликемии и коррекция дозы при необходимости при сочетании применения препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, диуретики, ингибиторы АТФ.

Беременность и лактация. Не рекомендованы. Возможный риск для человека неизвестен.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ.** Не влияют.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ,** регистрируемые в двойных-слепых клинических испытаниях (частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (>10%), часто (1-10%), иногда (0,1-1%).  
Росиглитазон монотерапия (АВАНДИЯ): часто: анемия, гиперхолестеринемия; иногда: гипертоническая, гипертриглицеридемия, увеличение веса, повышение аппетита, парестезия, метеоризм, глюкозурия. Росиглитазон + метформин (АВАНДАМЕТ или как комбинация отдельных препаратов): часто: анемия, гипогликемия, метеоризм, тошнота, рвота, гастрит; иногда: гипертриглицеридемия, ухудшение течения СН, гиперхолестеринемия, увеличение веса, анорексия, запор, отеки.

Росиглитазон + сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): часто: тромбоцитопения, анемия, гипогликемия, увеличение веса, гипертриглицеридемия, головноекружение, отек лица, отеки; иногда: лейкопения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение аппетита, одышка, метеоризм, нарушение функции печени, усталость. Росиглитазон + метформин + сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): очень часто: гипогликемия; часто: анемия, гиперхолестеринемия, увеличение веса, гипертоническая, тошнота, отеки; иногда: гранулоцитопения, анорексия, головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, диспепсия, миалгия.

В долгосрочном исследовании у женщин, получавших монотерапию росиглитазоном, было выявлено увеличение частоты случаев переломов костей (ступни, лодыжки и руки). Риск переломов должен приниматься во внимание при лечении пациентов росиглитазоном, особенно женщин.

**ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ.** В настоящее время нет данных о передозировке Авандии. В клинических исследованиях добровольцы хорошо перенесли пероральные дозы росиглитазона до 20 мг. Передозировка метформина может приводить к развитию лактацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.

Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Глакс Вэллком С.А., Испания.

Адрес производителя: Glaxo Wellcome Production, Z.I du Terras, Mayenne, France / Глакс Вэллком Продакшн, Z.I ду Тера, Майенн, Франция

Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Дополнительная информация о препарате в России:

126164, Москва ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские холмы», 5 этаж.

Тел.: (495)777-89-00, Факс: (495)777-89-04

Литература

1. Kahn S, Haffner S, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43. Erratum in N Engl J Med 2007;356:1387-88.

2. Hamann A et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 6-13

**gsk** GlaxoSmithKline

**Таблица 2. Краткие сведения об основных достоинствах и недостатках препаратов**

	ПРЕПАРАТЫ*									
	Метформин (MET)	Ингибиторы DPP4	Агонисты GLP-1 (миметики инкретина)	Производные сульфонилмочевины (SU)	Глиниды**	Тиазолидиндионы (TZD)	Колесевелам	Ингибиторы α-глюкозидазы (AGI)	Инсулин	Прамлинтид
<b>ДОСТОИНСТВА</b>										
Снижение постпрандиального уровня глюкозы (PPG)	Слабое	Умеренное	Умеренное или значительное	Умеренное	Умеренное	Слабое	Слабое	Умеренное	Умеренное или значительное	Умеренное или значительное
Снижение уровня глюкозы натощак (FPG)	Умеренное	Слабое	Слабое	Умеренное	Слабое	Умеренное	Слабое	Нейтральны	Умеренное или значительное	Слабое
Влияние на неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD)	Слабое	Нейтральны	Слабое	Нейтральны	Нейтральны	Умеренное	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
<b>РИСКИ</b>										
Гипогликемия	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренное	Слабое	Нейтральны	Нейтрален	Нейтральны	Умеренное или значительное	Нейтрален
Желудочно-кишечные симптомы	Умеренные	Нейтральны	Умеренные	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Нейтрален	Умеренные
Риск использования при почечной недостаточности	Значительный	Снижение дозы	Умеренный	Умеренный	Нейтральны	Слабое	Нейтрален	Нейтральны	Умеренный	Неизвестно
Противопоказания при печеночной недостаточности или предрасположенности к лактоацидозу	Значительные	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Умеренные	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
Сердечная недостаточность / отеки	Противопоказаны при СН	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Слабое или умеренное Противопоказаны при СН	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален, если не применяется совместно с TZD	Нейтрален
Увеличение массы тела	Умеренное благоприятное действие	Нейтральны	Умеренное благоприятное действие	Слабое	Слабое	Умеренный	Нейтрален	Нейтральны	Слабый или умеренный	Благоприятное действие
Риск переломов	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренный	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален
Лекарственные взаимодействия	Нейтральны	Нейтральны	Нейтральны	Умеренные	Умеренные	Нейтральны	Нейтрален	Нейтральны	Нейтрален	Нейтрален

Примечание: \* используемые здесь сокращения соответствуют сокращениям, приведенным на рисунке 1 (алгоритм); СН – сердечная недостаточность;

\*\* термин «глиниды» имеет отношение к репаглиниду и натеглиниду. В таблице указаны препараты, зарегистрированные в США.

и необходимость двукратных инъекций в течение дня, агонист глюкагоноподобного пептида-1 предпочтителен, так как обладает несколько большей эффективностью в отношении снижения постпрандиальных колебаний уровня глюкозы в сравнении с ингибитором дипептилпептидазы-4, а также в связи с тем, что примерно у 30% пациентов отмечается значительное уменьшение веса. Комбинация тиазолидиндиона с метформинном ранее использовалась широко и была признана эффективной, но ей свойственен риск неблагоприятных явлений, связанный с применением обоих препаратов. Авторы отдают этой комбинации больший приоритет по сравнению с глинидом или производными сульфонилмочевины вследствие меньшего риска гипогликемии и большей гибкости во времени применения в течение дня. Необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты любого из этих препаратов при назначении их конкретному пациенту (см. Таблицу 2, а также последние данные, приводящиеся в инструкциях по

применению данных препаратов). Достоинства препаратов (таблица 2), выделены на основании основных влияний: на уровень глюкозы натощак, постпрандиальный уровень глюкозы и на безалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Выделены 8 основных категорий недостатков. Интенсивность окраски ячеек таблицы 2 отражает относительную степень преимуществ или недостатков.

**Тройная терапия.** Авторы рассматривают шесть следующих вариантов выбора тройной терапии, которые в схематичном виде представлены на рисунке 1:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + глинид;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + тиазолидиндион;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + глинид;
- метформин + ингибитор дипептилпептидазы-4 + производное сульфонилмочевины.

Метформин выбран в качестве «краеугольного камня» тройной терапии. Вторым предпочтительным компонентом является агонист глюкагоноподобного пептида-1 эксенатид вследствие безопасности, почти полного отсутствия риска гипогликемии (стимуляция им инсулина зависит от уровня глюкозы), а также его потенциальной способности вызывать снижение веса. В качестве третьего компонента тройной терапии может быть избран тиазолидиндион, глинид или производное сульфонилмочевины. Эти средства рекомендуются с целью минимизации риска гипогликемии. Комбинация с метформинном, особенно в случае одновременного применения миметика инкретина, может отчасти помочь противодействовать увеличению веса, часто возникающему в случае использования глинидов, производных сульфонилмочевины и тиазолидиндиона.

**Инсулинотерапия.** Когда с помощью тройной терапии не удается достигнуть контроля гликемии, вполне вероятно, что превышена способность бета-клеток секре-

тировать инсулин, и поэтому возникает необходимость в инсулинотерапии. В этом случае можно начинать терапию с помощью базального инсулина, готовой смеси инсулинов, прандиального или базально-болюсного инсулина. Авторы подчеркивают, что производные сульфонилмочевины и глиниды в случае применения прандиального инсулина должны отменяться, поскольку постпрандиальные колебания глюкозы обычно лучше поддаются коррекции с помощью быстродействующего аналога инсулина или готовой смеси инсулинов.

**Базальный инсулин.** В США препаратом выбора для начальной инсулинотерапии считается базальный инсулин длительного действия. Инсулин гларгин и инсулин детемир, безусловно, предпочтительнее человеческого инсулина НРН, поскольку кривая их действия в зависимости от времени почти лишена пиков, и они характеризуются большим постоянством эффекта на протяжении времени, что сопровождается меньшим риском гипогликемии.

**Повышение образования пациента.** Авторы считают, что переход к инсулинотерапии предоставляет подходящую возможность для повышения образования пациента в отношении модификации образа жизни, диеты, физических нагрузок, веса (снижение или поддержание) и других аспектов знаний о сахарном диабете, в том числе о профилактике, выявлении и лечении гипогликемии. Кроме того, могут быть модифицированы цели терапии, рассмотрена необходимость влияния на другие часто сопутствующие факторы риска (например, артериальную гипертензию, дислипидемию, курение и стресс) и целесообразность применения низких доз аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, а также статинов.

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВНИ HbA1C СОСТАВЛЯЮТ ОТ 7,6% ДО 9,0%**


Лечение пациентов, уровни HbA1c у которых находятся в диапазоне 7,6-9,0%, сходно с только что описанным выше, за исключением того, что можно обойтись без использования монотерапии и перейти непосредственно к двойной терапии, так как в этой группе эффективность монотерапии маловероятна. Авторы рекомендуют внести некоторые изменения в двойную или тройную терапию у этой группы пациентов (по сравнению с пациентами, уровень HbA1c у которых составляет  $\leq 7,5\%$ ), ввиду необходимости в более эффективном лечении.

**Тройная терапия.** Если с помощью двойной терапии целевой уровень HbA1c не достигается, должен добавляться третий препарат. Варианты выбора тройной терапии при этом диапазоне HbA1c сходны с вариантами, рекомендуемыми для пациентов с более низкими значениями HbA1c. Авторы рассматривают следующие 5 вариантов выбора:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
- метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 + тиазолидиндион;
- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 + производное сульфонилмочевины;
- метформин + тиазолидиндион + производное сульфонилмочевины.

### **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ УРОВЕНЬ HbA1C СОСТАВЛЯЕТ > 9,0%**

**Комбинированная терапия.** У пациентов с HbA1c > 9%, ранее не получавших лекарственной терапии, достижение целевого уровня HbA1c ( $\leq 6,5\%$ ) с помощью 1, 2 или даже 3 препаратов (кроме инсулина) маловероятно. Если у пациента нет симптомов, особенно в случае относительно недавнего начала сахарного диабета, существует обоснованная вероятность сохранения некоторой функции эндогенных бета-клеток, что позволяет предполагать достаточность двойной или тройной терапии. Авторами рассматриваются следующие 8 вариантов выбора:

- метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1;
  - метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4;
  - метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + тиазолидиндион;
  - метформин + тиазолидиндион + производное сульфонилмочевины;
  - метформин + агонист глюкагоноподобного пептида-1 + тиазолидиндион;
  - метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 + тиазолидиндион.
- Достаточно логичный алгоритм при всех своих положительных сторонах требует детального обсуждения и учета специфических факторов различных регионов, но он требует внимания каждого врача-эндокринолога, что позволит направить лечение больного по эффективному пути. 

*Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline*

## **Литература**

1. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of clinical endocrinologists\american college of endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // Endocrine practice. 2009; № 6 September/October, Vol: 15.
2. Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2559.
3. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (published correction appears in N Engl J Med. 2009; 361:1024-1025, 1028) // N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129-139.
4. Home P.D. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // Lancet. 2009; 373: 2125-2135.