

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

10-11 марта 2009 г. в Москве состоялась V научно-практическая конференция «Фармакотерапия в эндокринологии». Огромный интерес участников вызвала работа секционного заседания «Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа», и это не случайно. На секции врачи получили очень ценную информацию об одном из самых обсуждаемых документов последнего времени – «Консенсусе ADA и EASD».



КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСКОЙ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Мы живем в эпоху доказательной медицины, наша профессия из разряда индивидуального искусства перешла в разряд стабильной, доказуемой науки, значит, во всех своих действиях мы должны руководствоваться именно доказательной медициной. И поэтому

разные страны мира выпускают свои национальные руководства с алгоритмами лечения того или иного заболевания, в частности, сахарного диабета 2 типа. Документ, о котором пойдет речь, не является обязательным руководством к действию. Это так называемый консенсус, в котором выражено консолидированное мнение семи крупных специалистов по фармакотерапии в эндокринологии, часть из которых представляет Американскую диабетическую ассоциацию, а другая часть – Европейскую ассоциацию по изучению сахарного диабета. Полное название документа – «Медикаментозная коррекция гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: консенсус по алгоритму начала и продолжения терапии». Первое, с чего они начинают, – это определение целей лечения. Главная цель лечения – поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%. Вторая принципиальная позиция этих авторов заключается в том, что достигать этих значений нужно быстро, за считанные месяцы, и титровать препараты тоже достаточно быстро, если цели лечения не достигаются. Переход от одного шага к другому рекомендуется, согласно данному консенсусу, при гликированном гемоглобине более 7%. И

если в течение двух-трех месяцев желаемый уровень не удастся достичь, предлагается переходить к следующему «шагу» – титрованию дозы препарата.

Далее авторы Консенсуса утверждают, что цели обязательно должны быть индивидуализированы. Для абсолютного большинства больных диабетом 2 типа целевой уровень HbA1c – менее 7%. Но, к примеру, для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет цели могут быть не столь жесткими. Некоторые пациенты вовремя не распознают гипогликемию, в этом случае мы тоже не будем преследовать столь жестких целей.

Итак, в Консенсусе предлагается следующая схема выбора сахароснижающей терапии. Первый ряд терапии – это хорошо подтвержденная терапия с сильной доказательной базой. Недостаточно после диагностики диабета посоветовать больному только лишь изменить образ жизни. К этому необходимо добавить препарат из группы бигуанидов – метформин. Это «шаг 1» после диагностики сахарного диабета 2 типа. Если цель (HbA1c – менее 7%) не достигается, мы должны добавить второй препарат – либо препарат сульфонилмочевины, либо базальный инсулин. Это будет «шаг 2» в алгоритме лечения. Цель



М.В. Шестакова, д.м.н., профессор
Эндокринологический научный центр, Москва

И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

не достигнута? Значит, делается «шаг 3» – к правильному образу жизни и метформину добавляется (если ранее уже была назначена инсулинотерапия) более интенсивная, иначе говоря, базис-болюсная инсулинотерапия.

Существует и второй ряд алгоритма, с менее хорошо доказанной терапией. Здесь предлагается после изменения образа жизни и назначения метформина, в случае не-

немаловажно – особенно для нашей страны.

А теперь вслед за авторами Консенсуса рассмотрим сахароснижающий эффект различных режимов лечения. Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела и увеличение физической активности, приводит, как правило, к снижению HbA1c на 1-2%. Это вполне приличный результат, учитывая, что он достигается абсолютно бес-

мы знаем по многим данным, что он может даже снижать массу тела), не обладает гипогликемизирующим действием. Но у метформина есть гастроинтестинальные побочные эффекты, он противопоказан при почечной недостаточности.

Остается дискуссионным вопрос, что называть почечной недостаточностью. В предыдущих алгоритмах Американской диабетической ассоциации метформин не рекомен-

ДИАБЕТИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

эффективности, добавить глитазон или агонист глюкагоноподобного пептида-1. Это будет первый этап второго ряда терапии. А если и он не приводит к цели, рекомендуется назначить тройную терапию: образ жизни и метформин плюс пиоглитазон, плюс препарат сульфонилмочевины. В качестве альтернативы предлагается отмена препаратов второго ряда и инициация инсулинотерапии.

Какие принципы заложены в этом алгоритме выбора антигипергликемического препарата? Первое, и самое главное, – эффективность сахароснижающего действия. Препарат должен быть мощным, снижающим уровень гликированного гемоглобина. Далее, важно учитывать дополнительные эффекты, которые имеет тот или иной препарат. Это важно для того, чтобы улучшить прогноз в плане развития долгосрочных осложнений, которые ожидают пациентов с сахарным диабетом. В-третьих, необходимо учитывать профиль безопасности препарата. Мало того, чтобы он нормализовывал уровень HbA1c, важно, чтобы он был максимально безопасен для приема, достаточно удобен и хорошо переносим пациентом. И, наконец, учитывается стоимость препарата, это тоже

платно. Каждый пациент может сам активизировать свой образ жизни, уменьшить потребление калорий. Главный недостаток правильного образа жизни – то, что он сам по себе, без лекарственной поддержки недостаточно эффективен у большинства пациентов. Отсюда возникает необходимость добавления метформина к образу жизни. Метформин тоже снижает гликированный гемоглобин на 1-2%. Преимущество – не влияет на массу тела, (хотя

довался при скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Но в последней редакции руководства Американской диабетической ассоциации уже обсуждается возможность расширения показаний для метформина, пока скорость клубочковой фильтрации не упадет до 30 мл/мин. Это пока еще не руководство к действию, но тенденция очевидна.

«Шаг 2». К образу жизни и метформину добавляем препараты суль-



фонилмочевины или базальный инсулин. Сульфонилмочевина дает ожидаемое снижение HbA1c на 1-2%, быстро достигается эффект за счет стимуляции секреции инсулина. Это плюсы. Но есть и минусы – трудно избежать увеличения массы тела, высокий риск гипогликемии, особенно на глибенкламиде. Инсулин более эффективен в плане снижения гликированного гемоглобина – до 3,5%. Нет ограничений по дозам, быстрый эффект, улучшение липидного профиля – это все несомненные преимущества инсулинотерапии. Но есть и неудобства. Многие пациенты, как мы знаем, боятся делать инъекции, а тут их количество может возрасти до 4 инъекций в день. Возникает необходимость более жесткого мониторинга и самоконтроля гликемии. Кроме того – увеличение массы тела, опасность гипогликемических состояний, и, если говорить об аналогах инсулина, высокая стоимость. Если очень внимательно изучить Консенсус, можно найти такую фразу, что переходить на инсулинотерапию следует при уровне гликированного гемоглобина, превышающем 8,5%. Это очень важно, потому что цифра 7% в качестве старта для инсулинотерапии, честно говоря, меня несколько смущала и даже пугала. Если учитывать

национальные особенности нашей страны, ее необъятность, доступность высококвалифицированной помощи, в том числе эндокринологической, особенно в сельских регионах, – все это было бы, мягко говоря, малореально. Наверное, это смущало не только меня, потому что в Консенсусе и появилась более адекватная цифра – 8,5% как показание к назначению базального инсулина.

«Шаг 3». Если изменение образа жизни, метформин и сульфонилмочевина (или базальный инсулин) не позволяют достичь целевых значений гликемии, Консенсус рекомендует инициировать интенсификацию инсулинотерапии. Интенсивная инсулинотерапия заключается в добавлении перед приемами пищи инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия для предупреждения постпрандиального повышения сахара крови. С началом инсулинотерапии необходимо отменить препараты сульфонилмочевины и глиниды, то есть, те препараты, которые стимулируют секрецию инсулина. Мы переходим практически на заместительную терапию инсулинами. Не нужно дополнительно стимулировать секрецию инсулина поджелудочной железой и тратить деньги больного и государства на нецеле-

сообразный препарат. В принципе в «шаге 3» допускается добавление третьего сахароснижающего таблетированного препарата, если HbA1c меньше 8%, но, как отмечают авторы Консенсуса, этот вариант не является приоритетным по сравнению с инсулинотерапией. В материалах Консенсуса есть очень подробная схема, как переходить на инсулинотерапию, с чего начинать, как интенсифицировать инсулинотерапию, через какие временные промежутки, как переходить на базис-болюсную терапию. Далее, второй ряд терапии, с менее сильной доказательной базой. Авторы Консенсуса рекомендуют добавление глитазонов к метформину. Ожидаемое снижение HbA1c – от 0,5 до 1,4%. Преимущества у глитазонов, безусловно, есть. Это улучшение липидного профиля, уменьшение потенциального риска инфаркта миокарда. Но есть и целый ряд недостатков, к сожалению, пополнившийся за последние годы благодаря накопленным исследованиям. Это задержка жидкости, чреватая усугублением сердечной недостаточности. Может наблюдаться увеличение массы тела за счет периферического жира, в некоторых исследованиях отмечаются переломы костей, высокая стоимость. Очень любопытно, что из глита-




зонов авторы Консенсуса рекомендуют в терапии второго ряда только один препарат – пиоглитазон. Но хорошо известно, что в настоящий момент в арсенале врачей два препарата из группы глитазонов – пиоглитазон и розиглитазон (Актос и Авандия). Почему авторы исключили второй препарат из своих рекомендаций? Они ссылаются на результаты мета-анализа 2007 года, суммировавшего данные 42 краткосрочных исследований, согласно которым при приеме розиглитазона сердечно-сосудистые события возникали чаще, чем без применения этого препарата, то есть он повышал кардиоваскулярный риск. Зато у пиоглитазона, согласно результатам исследования PROactive, достаточно выраженные кардиоваскулярные преимущества: снижение риска сердечно-сосудистой смертности, не фатального инфаркта миокарда на 28%.

Но мы должны быть объективными: есть и другие исследования, и не краткосрочные, а долгосрочные, с участием розиглитазона. Это исследование RECORD (промежуточный анализ), исследования VADT, ACCORD, DREAM, которые не подтвердили опасения в отношении розиглитазона. В этих исследованиях прием розиглитазона не ассоциировался с увеличением сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда. Поэтому давайте ко всему подходить достаточно зрело и взвешенно, даже к рекомендациям Консенсуса.

И, наконец, еще один препарат из второго ряда терапии сахарного диабета, агонист глюкагоноподобного пептида-1 – Баета. Очевидны преимущества этого препарата: ожидаемое снижение HbA1c – до 1%, уменьшение массы тела (что существенно привлекает к этому препарату), удобство в применении – две инъекции в день. Из недостатков можно отметить гастроинтестинальные побочные эффекты. Обычно они уходят постепенно, в течение первых 4-8 недель. Пока нет долгосрочных данных о профиле безопасности. И, конечно, высокая стоимость, как у любого оригинального препарата с инновационным механизмом действия.

Если снижение массы тела является главным приоритетом, а у нас, как правило, пациенты с избыточным весом, и уровень HbA1c близок к целевому, то есть меньше 8%, то Баета является препаратом выбора. И только при недостаточной эффективности препаратов второго ряда рекомендуется их отмена и инициация инсулинотерапии.

На стадии интенсивной инсулинотерапии особенно важен контроль гликированного гемоглобина. Если даже мы достигли целевого уровня, все равно надо продолжить режим и контроль HbA1c каждые два-три месяца, на этом базируется успех терапии. Нельзя оставлять пациентов «бесконтрольными»! Никогда нельзя забывать, что один из главных критериев эффективности нашей работы – это измерение уровня гликированного гемоглобина. Мы знаем, что не во всех регионах страны это возможно сегодня, не везде это доступно. Пока Федеральная программа «Сахарный диабет» работала, задача максимально обеспечить регионы аппаратами для измерения гликированного гемоглобина как-то выполнялась. Сейчас произошла децентрализация поставок, все отдается на откуп регионов, на их финансы, на их ресурсы. Но стандарты остаются стандартами: мы не сможем эффективно оказывать помощь нашим пациентам, если не будем контролировать у них гликированный гемоглобин, если не будем мотивировать наших пациентов на самоконтроль гликемии. 

Индивидуальный подход к лечению диабета



Сахарный диабет – ежедневный вызов каждому, кто столкнулся с этим заболеванием, для преодоления которого одних лишь лекарств недостаточно.

День за днём мы стремимся найти решения проблем диабета по 3 ключевым направлениям:

- Распространение научных и клинических знаний
- Создание инновационных препаратов
- Объединение усилий в борьбе с диабетом и улучшение качества жизни пациентов.

END-EM-440291008

Эли Лилли Восток С.А.
123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
тел.: (495) 258 50 01, факс (495) 258 50 05

Lilly

Answers That Matter.

РОЛЬ ПИОГЛИТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор
МГМСУ

История препаратов группы тиазолидиндионов (глитазонов) довольно драматична. Их структура была открыта в 1975 году. Глитазоны повышают чувствительность жировой, мышечной и печеночной ткани к экзогенному и эндогенному инсулину. Глитазоны нормализуют гликемию благодаря увеличению периферической утилизации глюкозы и снижению продукции глюкозы печенью. Первые препараты этой группы были отозваны с рынка из-за побочных явлений со стороны печени – гепатотоксичности. Сегодня из этой группы в арсенале врачей остаются два препарата – розиглитазон и пиоглитазон. Последний был синтезирован в 1982 году – достаточный срок, чтобы мы могли оценить как эффективность, так и безопасность препарата. Сахароснижающая способность глитазонов в принципе сопоставима с другими пероральными препаратами, гликированный гемо-


глобин уменьшается на 1-1,5%. То есть они по своей эффективности вплотную подходят к сульфонилмочевине и бигуанидам, причем глитазоны имеют более длительный эффект на контроль гликемии, чем сульфонилмочевина. Влияя на инсулинорезистентность, они снижают триглицериды, повышают холестерин липопротеидов высокой плотности. В результате мы имеем снижение индекса атерогенности. Это очень важный фактор, и в наибольшей степени он выражен именно у пиоглитазона.

В исследовании PROactive была поставлена цель оценить, способствует ли пиоглитазон снижению риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы высокого риска при сахарном диабете типа 2, то есть при наличии в том числе и дислипидемии. Это было проспективное, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 19 странах. Сформировали 2 группы: пиоглитазон плюс существующая терапия – свыше 2,5 тысячи участников, и примерно столько же пациентов, у которых также существующая терапия сохранялась, но вместо пиоглитазона – плацебо. Долго титровали до максимальной дозы – 45 мг/сут. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца, почти 3 года.

И вот самые интересные данные: летальные исходы у больных высокого кардиального риска – 177 в группе пиоглитазона, 186 – в группе плацебо. Это статистически достоверно. А теперь резюмируем основные результаты 3-летней оценки по Каплану-Мейеру, это особая статистическая обработка. Первичный конечный исход – 21% на пиоглитазоне, 23,5% – на плацебо. Основные вторичные конечные исходы – 12,3% на пиоглитазоне, 14,4% – на плацебо.

У пациентов с СД типа 2 и инфар-

ктом миокарда в анамнезе терапия пиоглитазоном снизила риск рецидива фатального и не фатального инфаркта миокарда на 28%, а риск развития острого коронарного синдрома – на 37%. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе терапия пиоглитазоном снизила на 47% риск рецидива, фатального и не фатального, ОНМК. При этом терапия пиоглитазоном не снижала риск первых эпизодов ОНМК. Кроме того, на пиоглитазоне был снижен риск сердечно-сосудистой смертности, не фатального ОНМК или не фатального ИМ на 28% по сравнению с плацебо.

Делая выводы о безопасности терапии пиоглитазоном, исследование PROactive показало увеличение на 1,6%, по сравнению с плацебо, частоты встречаемости сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации. Но при этом отсутствовало повышение частоты встречаемости сердечной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Особо отмечу отсутствие токсических эффектов на печень. Это очень важно, если вспомнить многострадальную историю первых глитазонов. 



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАЕТЫ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

На базе московского Эндокринологического диспансера под руководством профессора М. Б. Анциферова в 2008 году завершилось исследование эффективности препарата Баета в терапии сахарного диабета 2 типа. В исследование было включено 36 пациентов: 9 мужчин и 27 женщин, получавших терапию пероральными сахароснижающими препаратами в средних и максимальных дозах. Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составил 58 лет. Средняя длительность сахарного диабета – 9 лет. Средняя масса тела – 92 килограмма, индекс массы тела – 33 кг/м². Средний объем талии – 104 см, бедер – 112 см. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

В качестве терапии назначался препарат Баета: первый месяц в дозе 5 мг два раза в день, в последующие 5 месяцев в дозе 10 мг два раза в день. Нами были получены следующие результаты. Произошло уменьшение уровня гликемии натощак на 2 ммоль/л, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1,45%. Исходно количество пациентов, которые имеют уровень HbA1c более 7,6%, составило 83%. В конце исследования, через полгода, количество пациентов, которые имели

уровень HbA1c более 7,6%, уменьшилось до 31%. Процент пациентов, которые вошли в группу с уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5%, исходно составлял 14%, в конце исследования этот показатель составил 36%. А группа пациентов с уровнем HbA1c менее 6,5% за время исследования расширилась с 3% до 33%.

За счет чего достигалась такая хорошая компенсация? При оценке уровня инсулинорезистентности мы получили достоверное улучшение индекса HOMA-IR. Уровень функциональной активности бета-клеток мы оценивали с помощью индекса HOMA-ФВ и получили 50-процентный прирост. То есть на 50% улучшилась функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы в конце исследования!

Мы оценили также уровень гормонов в продуцированной жировой ткани. В процессе терапии выявлено 40-процентное увеличение уровня адипонектина и 20-процентное уменьшение уровня резистина. Мы получили также уменьшение объема талии на 6 см, бедер – на 3,6 см. И снижение массы тела – на 4,1 кг. Выявлено достоверное повышение уровня липопротеидов высокой плотности с 1,1 до 1,3 ммоль/л. Систолическое АД снизилось на 11 мм рт. ст., диастолическое – на 7 мм рт. ст.

25% пациентов в начале терапии имели гипогликемию. В эту группу вошли все пациенты, которые получали максимальную дозу сульфонилмочевинных препаратов. В результате нашей коррекции семи пациентам удалось в два раза уменьшить дозу манинила и у двух пациентов препарат был отменен полностью. Тошнота наблюдалась в 15% случаев, по этой причине у трое пациентов были исключены из исследования. Легкая тошнота продолжалась у двух пациентов в течение всего нашего исследования. Диарея и запоры занимали по 10%, при коррекции питания эти проблемы у пациентов ушли. Только у одного



О.М. Котешкова, Эндокринологический диспансер
Департамента здравоохранения Москвы

пациента оставались запоры в течение всего нашего исследования. Рвота в основном была легкая, она не влияла на качество жизни пациентов, головные боли также были легкие, купировались обезболивающими препаратами. И у одной пациентки была зарегистрирована аллергическая реакция в виде крапивницы.

Таким образом, препарат Баета может быть использован в комплексной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, она значительно улучшает показатели углеводного обмена вследствие повышения функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы. Препарат также активно влияет на жировую массу тела, уменьшает у пациентов объем жировой ткани, снижает артериальное давление, повышает уровень липопротеидов высокой плотности, повышает уровень адипонектина, снижает уровень резистина. Все это указывает на то, что Баета может вызывать уменьшение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. 