



Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2

Н.А.Петунина
ММА им. И.М.Сеченова

Сахарный диабет типа 2 (СД2) в начале третьего тысячелетия приобрел характер пандемии. Только в России официально зарегистрировано около 2,5 млн больных диабетом. По данным Минздрава-соцразвития, в Российской Федерации ежегодно выявляется около четверти миллиона новых больных СД (рис. 1).

Последствия СД2 проявляются чрезмерными страданиями людей и огромными экономическими затратами. Столь большая заболеваемость и связанные с ней отдаленные осложнения могут быть значительно уменьшены мерами, направленными на достижение уровней гликемии, близких к значениям гликемии у здоровых людей. Хотя многие новые препараты и разнообразные комбинации препаратов оказались способными понижать содержание глюкозы в крови, имеющиеся на сегодняшний день варианты терапии оказываются не в состоянии достигать и поддерживать адекватный уровень контроля углеводного обмена. Традиционный подход к терапии СД2 методом проб и ошибок получил неофициальное название «лечение до неудачи» [по: Campbell I.W. Br J Cardiol 2000;7(10)], поскольку не дает адекватного контроля гликемии на длительный срок.

Появление новых классов сахароснижающих препаратов в дополнение к старым методам лечения, таких как изменение образа жизни, инсулинотерапия, препараты сульфонилмочевины и метформин, повышают возможности лечения СД2. Самостоятельно или в комбинации с другими сахароснижающими средствами новые препараты расширяют выбор для врачей и пациентов, при этом усиливая неопределенность в выборе наиболее подходящего средства лечения этого широко распространенного заболевания. Несмотря на то что в последние годы опубликовано множество обзоров по лечению СД2, врачи по-прежнему часто остаются без четкого направления в терапии. Кроме того, малое количество сравнительных клинических исследований различных вариантов лечения диа-

Рис. 1. Число пациентов с впервые выявленным СД.

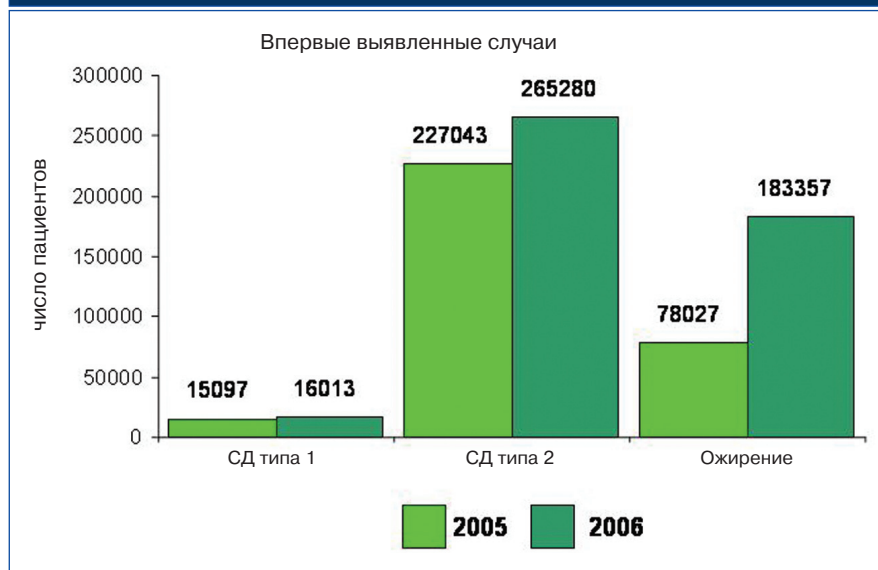
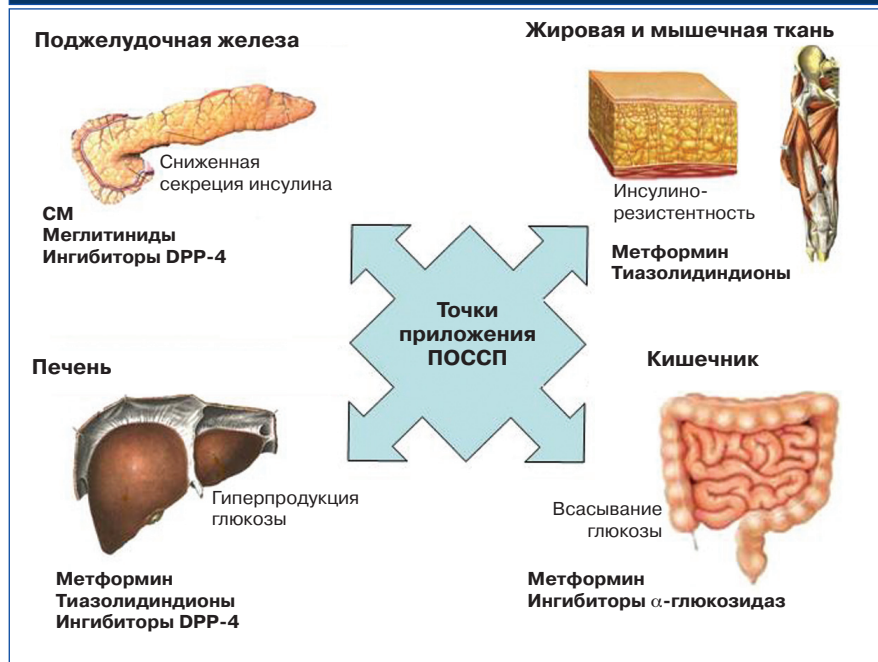


Рис. 2. Точки приложения пероральных сахароснижающих препаратов (ПОСП).



бета не позволяет выделить один основной класс препаратов или комбинацию препаратов, имеющих преимущества перед остальными.

На сегодняшний день терапия СД2 базируется на нескольких норма-

тивных документах: «Стандарт медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденном приказом МЗСР РФ от 07.04.2005 №262, Рекомендациях IDF и положениях консенсуса Американской



специалисты / эндокринолог

Таблица 1. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации по гликемическому контролю при терапии СД2

Гликемический контроль	
A1C	<7,0%*
Глюкоза натощак (препрандиальная**) в плазме капиллярной крови.	5,0–7,2 ммоль/л
Пик содержания глюкозы в плазме капиллярной крови после приема пищи (постпрандиальный)	10,0 ммоль/л
Артериальное давление	<130/80 мм рт. ст.
Липиды***	
ЛПНП	<2,6 ммоль/л
Триглицериды	<1,7 ммоль/л
ЛПВП	>1,0 ммоль/л

* С учетом того, что недиабетический уровень – 4,0–6,0% при использовании метода определения, основанного на DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроль и осложнения диабета).

** Измерения постпрандиального уровня глюкозы должны выполняться через 1–2 ч после начала приема пищи – это обычное время достижения пиковых уровней у больных диабетом.

*** Имеющиеся рекомендации НОПХ/ДЛВ III предполагают, что у больных с уровнем триглицеридов >200 мг/дл в качестве цели лечения целесообразно использовать холестерин нЛПВП (общий холестерин минус холестерин ЛПВП). Целевой уровень ХСнЛПВП <130 мг/дл.

Таблица 2. Данные о противодиабетических препаратах, применяющихся в виде монотерапии

Назначения	Ожидаемое снижение A1C, %	Преимущества	Недостатки
Шаг 1: инициация терапии Изменения образа жизни, для уменьшения массы тела и усиления активности	1–2	Низкая цена, много выгод	Терпит неудачу у большинства пациентов на 1-м году
Бигуаниды (Metformin)	1,5	Нейтральный в отношении массы тела, недорогой	Побочные эффекты ЖКТ Редко – лактат-ацидоз
Шаг 2: дополнительная терапия Инсулин	1,5–2,5	Широкая вариация дозы, недорогой, улучшение липидного профиля	Иньекции, необходимость контроля гипогликемии, увеличение массы тела
Производные сульфонилмочевины	1,5	Недорогой	Увеличение массы тела, гипогликемия*
Тиазолидиндионы	0,5–1,4	Улучшение липидного профиля	Задержка жидкости, увеличение массы тела, дорогой препарат
Другие препараты Ингибиторы α-глюкозидаз	0,5–0,8	Нейтральны в отношении массы тела, доза вводится 3 раза в день,	Частые побочные эффекты ЖКТ, дорогой препарат
Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (эксенатид)	0,5–1,0	Потеря массы тела	Иньекции, частые побочные эффекты ЖКТ, дорогой препарат, малый опыт применения
Глиниды**	1–1,5	Короткая продолжительность действия	Доза вводится 3 раза в день, дорогой препарат
Агонисты амилина (прамлинтид)	0,5–1,0	Потеря массы тела	Иньекции, 3 раза в день, частые побочные эффекты ЖКТ, дорогой препарат, малый опыт применения

Привечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

* Серьезная гипогликемия является относительно нечастой. Долше действующие препараты (например, chlorpropamide, glyburide [glibenclamide] и glipizide), более вероятно вызовут гипогликемию, чем glipizide, glimepiride и gliclazide.

** Repaglinide более эффективен при понижении A1C, чем nateglinide.

диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета – «Лечение гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: алгоритм-консенсус для начальной и последующей терапии», разработанного в 2006 г. D.Nathan, J.Buse,

M.Davison и др. в целях облегчить выбор наиболее подходящего метода лечения пациентов с СД2 предложили консенсус по лечению гипергликемии. Предложенные авторами рекомендации и алгоритм по лечению СД помогают врачу лучше со-

риентироваться в выборе терапии СД2 и способствуют адекватному применению лекарственных средств для лечения конкретного больного. Основными принципами, положенными в основу консенсуса, являются:

- достижение и поддержание нормальных значений гликемии;
- начало лечения с изменения образа жизни и приема метформина;
- быстрое добавление лекарственной терапии и переход на другой этап лечения при невозможности добиться или поддерживать целевые уровни гликемии;
- раннее начало инсулинотерапии у пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

Целевые уровни гликемии

Ключевым моментом лечения СД2 является борьба с гипергликемией – основным метаболическим нарушением. Поддержание гликемии, максимально соответствующей уровню, наблюдаемому у здоровых людей, снижает риск развития осложнений диабета, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия. Целевой уровень А1С, по последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, составляет <7%. При лечении пациента необходимо стремиться к поддержанию концентрации А1С как можно ближе к нормальному (<6%), не доводя до значимых гипогликемических состояний. Рекомендации Европейской международной федерации диабета по гликемическому контролю требуют достижения уровня А1С <6,5% (табл. 1). По мнению авторов консенсуса, уровень А1С ≥7% должен служить сигналом к началу или изменению терапии, целью которой должно стать снижение уровня А1С до уровня здоровых людей или хотя бы до <7%.

Выбор сахароснижающей терапии должен основываться на ее эффективности по снижению уровня гликемии и наличии экстрагликемических эффектов, способных предотвращать отдаленные осложнения, на профиле безопасности, переносимости и с учетом стоимости. Эффективность в отношении снижения гликемии различных препаратов достаточно изучена, о влиянии их на предотвращение развития осложнений в настоящее время недостаточно данных, которые позволят рекомендовать один из них или их комбинацию как обладающие преимуществами по сравнению с другими аналогичными препаратами. Таким образом, влияние терапии на отдаленные осложнения диабета можно оценить лишь по степени гликемического контроля, а не по другим специфическим признакам сахароснижающих препаратов.

Негликемические эффекты лечения – отдельные препараты оказывают влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно на артериальную гипертензию и дислипидемию. В рекомендации включены эффекты препаратов, которые могли бы улучшать прогноз долгосрочного контроля гликемии. Примерами таких эффектов могут служить изменение массы тела, резистентности к инсулину или инсулиносекретирующей способности поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа.

Важным этапом лечения, повышающим вероятность длительного хорошего контроля диабета, является ранняя диагностика заболевания, когда метаболические нарушения, связанные с диабетом, еще не очень тяжелы. Чем ниже уровень гликемии в момент постановки диагноза диабета, тем ниже будет в дальнейшем поддерживаемый уровень А1С и меньше вероятность отдаленных осложнений. Это обусловлено одной из особенностей СД2 – достаточно длительным и малосимптомным течением, наличием своеобразного «скрытого периода» заболевания, что приводит к низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения. Однако уже на самых ранних стадиях заболевания гипергликемия способствует развитию выраженных нарушений секреции инсулина, быстрому прогрессированию атеросклероза, поражению



нервной системы. Все это приводит к тому, что в момент появления явных симптомов СД2 уже присутствуют осложнения заболевания, приводящие к высокой частоте развития хронических инвалидизирующих осложнений. Осложнения сахарного диабета связаны прежде всего с поражением сосудов мелко- и крупного калибра – диабетические микро- и макроангиопатии (ретинопатия, нефропатия, инфаркт миокарда, церебральный инсульт, гангрена нижних конечностей, диабетическая стопа), приводящие к значительному уменьшению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов, а также высоким материальным затратам как со стороны больного, так и со стороны государства на проведение лечебно-диагностических мероприятий.

Избыточное питание и малоподвижный образ жизни приводят к повышенной массе тела и ожирению. Изменение образа жизни, направленное на повышение физической активности, снижение потребления пищи, богатой жирами и уг-

леводами, оказывает положительный эффект на контроль гликемии при установленном диагнозе СД2. Снижение массы тела всегда сопровождается улучшением показателей гликемии. Помимо положительного влияния снижения массы тела на гликемический контроль, похудение и физические нагрузки улучшают прогноз в отношении развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшая такие факторы риска, как артериальная гипертензия, атерогенный профиль липидов в крови, и снижают выраженность других последствий ожирения. К сожалению, низкая мотивация пациентов к изменению образа жизни как мощному средству контроля гликемии ведет к снижению эффективности этих мероприятий в течение первого года от момента установления диагноза. Малый успех программ по изменению образа жизни для длительного контроля гликемии у пациентов с СД2 приводит к тому, что большинство пациентов нуждаются в медикаментозном лечении.

Лекарственная терапия

В настоящее время в клинической практике используются следующие классы сахароснижающих препаратов:

1. Бигуаниды
2. Производные сульфонилмочевины (СМ)
3. Ингибиторы α -глюкозидаз
4. Прандиальные регуляторы гликемии
5. Тиазолидинионы (ТЗД)
6. Инкретины
7. Комбинированные препараты

Существование нескольких классов сахароснижающих препаратов расширяет возможности лечения СД2. Процесс выбора сахароснижающего препарата базируется на его эффективности по снижению уровня глюкозы в крови у данного пациента, наличии экстрагликемических эффектов, способных предотвращать отдаленные осложнения, профиле безопасности, переносимости и стоимости.

Различные классы сахароснижающих препаратов обладают различной эффективностью по снижению уровня гликемии, поэтому в основе

Рис. 3. Алгоритм терапии СД2.

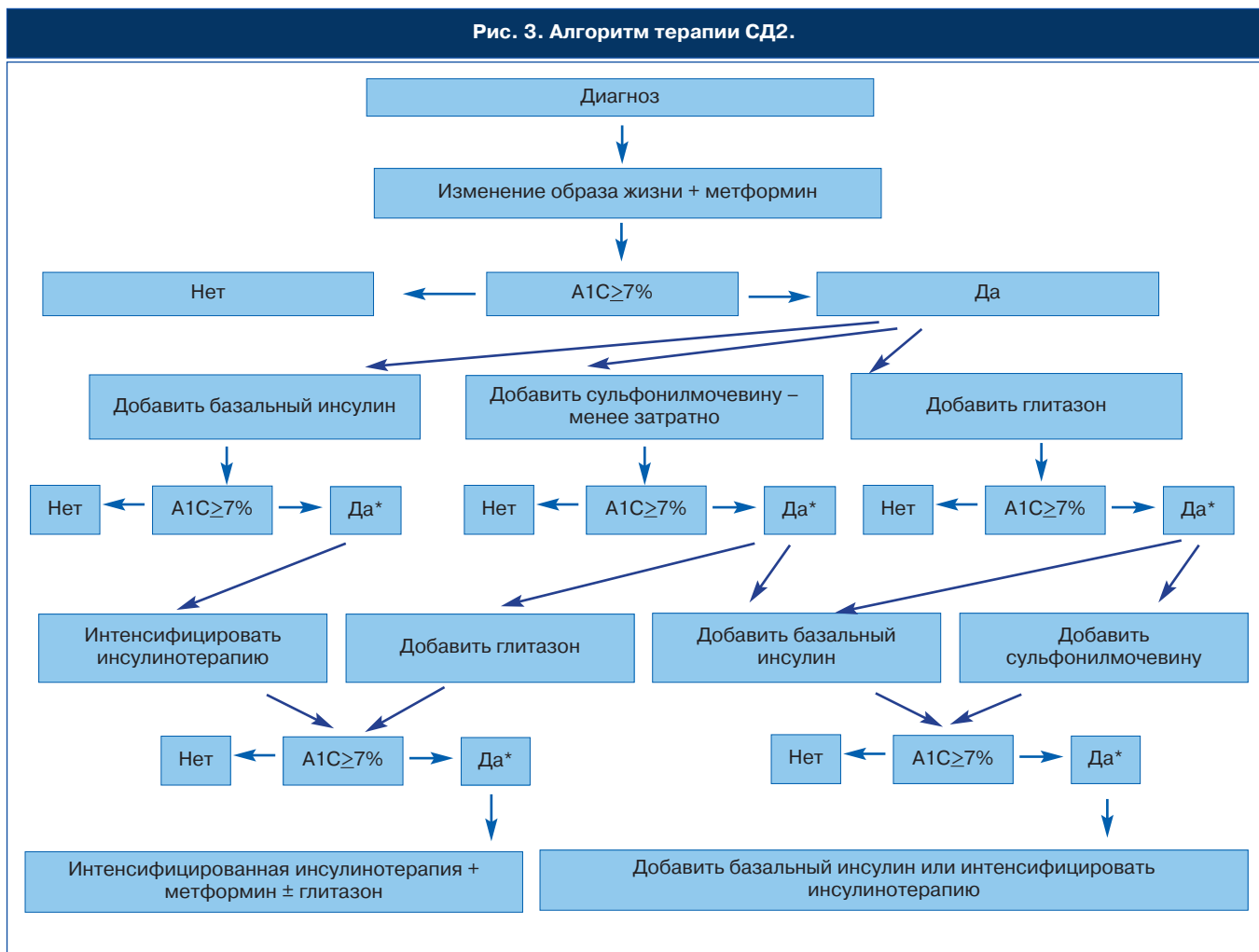
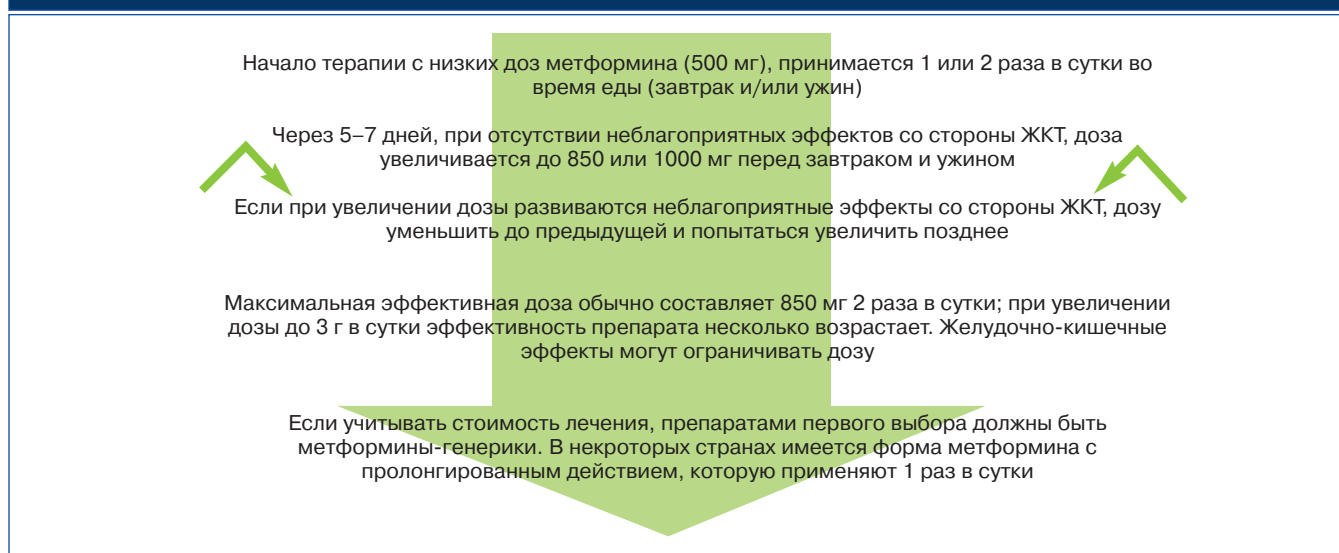




Рис. 4. Титрация доз метформина.



выбора лекарственного препарата лежит его способность достигать и поддерживать целевые уровни гликемического контроля. Данные о противодиабетических препаратах, применяющихся в виде монотерапии, приведены в табл. 2 (по: D.Nathan, J.Buse, M.Davison и соавт.)

Сахароснижающая эффективность препаратов и их комбинаций обусловлена не только их свойствами, но также и исходным уровнем гликемии, длительностью заболевания, предшествующей терапией. Решающим фактором при выборе препарата является уровень гликемического контроля. Высокая степень гликемии ($A1C \geq 8,5\%$) диктует необходимость применения препаратов с выраженным и быстрым сахароснижающим эффектом, раннее начало комбинированной терапии.

Уровень гликемии, близкий к целевым значениям ($A1C < 7,5\%$), позволяет применять препараты с меньшим потенциалом, более медленным развитием эффекта (рис. 2).

Алгоритм подбора терапии (рис. 3) учитывает характеристики каждого варианта терапии, их синергизм и стоимость. Цель лечения – достижение и поддержание уровня гликемии, близкого к диапазону гликемии здорового человека, а также смена терапии так быстро, как позволяет титрация дозы конкретного препарата.

Все ныне существующие рекомендации для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 при отсутствии противопоказаний рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора. Авторы алгоритма рекомендуют начинать терапию метформином наряду с изменением образа жизни сразу после уста-

новления диагноза. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь благодаря его влиянию на гликемию, отсутствию прибавки массы тела и гипогликемических состояний, обычно хорошей переносимости с низкой частотой побочных эффектов, высокому уровню приверженности и относительно низкой стоимости. При сохранении упорной гипергликемии следует решить вопрос о быстром добавлении других сахароснижающих препаратов.

Метформин – единственный бигуанид, применяемый в большинстве стран мира. Препараты этой группы не изменяют секрецию инсулина, однако в присутствии последнего увеличивают периферическую утилизацию глюкозы тканями. Вторым важным механизмом действия бигуанидов – снижение глюконеогенеза и уменьшение продукции глюкозы печенью. Также считается, что они могут уменьшать всасывание углеводов в кишечнике. Его основной эффект в уменьшении уровня гликемии натощак можно оценить скорее как антигипергликемический, нежели как сахароснижающий. Обычно монотерапия метформином приводит к снижению содержания $A1C$ примерно на 1,5%. Монотерапия метформином обычно не сопровождается гипогликемическими состояниями и может безопасно применяться у пациентов с предиабетической гипергликемией без риска развития гипогликемий (рис. 4).

Если компенсации углеводного обмена не удается достичь при помощи изменения образа жизни и максимальных доз метформина, в

течение 2–3 мес после начала терапии или в любой момент, если не достигается оптимальное содержание $A1C$, следует назначить дополнительный препарат. Комбинированная терапия показана также при СД как первичная терапия при поздней его диагностике, изначально агрессивном течении.

Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует; и выбор делается между инсулином, препаратом СМ или ТЗД, как обсуждалось выше, выбор препарата будет определяться концентрацией $A1C$. Для пациентов с уровнем $A1C > 8,5\%$ или симптомами, обусловленными гипергликемией, следует предпочесть препарат с наибольшей сахароснижающей способностью. Что касается ТЗД, то в 2008 г. в консенсус EASD и ADA были внесены уточнения, касающиеся использования этой группы препаратов, обусловленные риском развития сердечной недостаточности. Связано это с известным побочным эффектом – задержкой жидкости. Если ужесточены противопоказания: так, все классы сердечной недостаточности вошли в этот список, а также рекомендовано считать нецелесообразным назначение росиглитазона пациентом, получающим инсулин. Таким образом, препаратом выбора на втором этапе могут быть производные сульфонилмочевины (СМ), в частности глибенкламид. Производные СМ снижают уровень гликемии путем стимулирования секреции инсулина. Сахароснижающий эффект практически такой же, как у метформина, т.е. они позволяют уменьшить содержание $A1C$ примерно на 1,5%. Ос-



специалисты / эндокринолог

новной неблагоприятный эффект – гипогликемия, но тяжелые случаи с необходимостью интенсивной терапии встречаются редко, гипогликемия чаще развивается у пожилых людей. В начале терапии СМ возможна небольшая прибавка массы тела.

У лиц пожилого возраста необходимость использования нескольких препаратов в комбинированной терапии снижает приверженность лечению и как следствие ухудшает компенсацию заболевания. Стандартные комбинированные препараты улучшают результаты лечения. За счет более низких дозировок лекарственных средств, входящих в их состав, уменьшают риск развития побочных эффектов. В частности, одной из таких комбинаций является Глибомет, в состав которого входит метформин и глибенкламид.

Выводы

Необходимость пожизненной терапии СД2 и высокая частота развития осложнений, требующих проведения лечения, ставят вопрос о соотношении цены и качества препаратов, применяемых в терапии СД2, т. е. выбора наиболее оптимального сахароснижающего препарата, позволяющего достичь эффективного контроля гликемии и обладающего ценой, доступной для пациента или органа социального страхования. Данная пробле-

ма особенно актуальна для нашей страны, принимая во внимание недостаток финансирования системы муниципального здравоохранения. Комбинация метформина с производными СМ является достаточно привлекательной с точки зрения эффективности, длительности использования (более 50 лет), а значит безопасности, и фармакоэкономики. Подводя итог хочется отметить, что в настоящее время диабетология обладает большим арсеналом терапевтиче-

ских средств для лечения СД2, включая самые современные комбинированные сахароснижающие препараты и инсулины, разработаны методики обучения больных а в школах диабета, стали доступны средства самоконтроля гликемии. При грамотном подборе терапии это позволяет обеспечить хороший гликемический контроль и высокое качество жизни больных, снижая риск развития тяжелых осложнений диабета и инвалидизации больных.

Режим дозирования лекарственного препарата



СИОФОР® (метформина гидрохлорид)

Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от уровня глюкозы в крови. Терапию следует проводить с постепенным увеличением дозы, начиная с 0,5–1 г (1–2 таблетки) Сиофора 500 или 850 мг (1 таблетка) Сиофора 850. Затем, в зависимости от уровня глюкозы в крови, дозу препарата увеличивают с интервалом в 1 нед до средней суточной дозы 1,5 г (3 таблетки) Сиофора 500 или 1,7 г (2 таблетки) Сиофора 850. Максимальная суточная доза Сиофора 500 – 3 г (6 таблеток), Сиофора 850 – 2,55 г (3 таблетки).

Средняя суточная доза Сиофора 1000 составляет 2 г (2 таблетки). Максимальная суточная доза Сиофора 1000 – 3 г (3 таблетки).

Препарат следует принимать во время приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Если суточная доза препарата составляет более 1 таблетки, ее надо разделить на 2–3 приема. Длительность применения Сиофора определяется врачом.

Пропущенный прием препарата не следует компенсировать путем однократного приема соответствующего большего количества таблеток.

Вследствие повышенного риска развития лактат-ацидоза, дозу препарата необходимо уменьшить при тяжелых метаболических нарушениях.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.