Ведение гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: согласительный алгоритм по инициализации и коррекции терапии

Консенсус Американской диабетической ассоциации (ADA, American Diabetes Association) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) **Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy.** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. *Diabetes Care.* 2008 Oct. 22.

Эпидемия сахарного диабета 2 типа (СД 2), наряду с осознанием того факта, что достижение целевых значений гликемии способствует впоследствии снижению заболеваемости, превратила эффективное лечение гипергликемии в задачу первостепенной важности.

Появление новых классов сахароснижающих средств, в дополнение к модификации образа жизни, инсулинотерапии, препаратам сульфонилмочевины и метформину, привело к увеличению доступных альтернативных подходов к лечению СД 2. Авторы разработали настоящий консенсус по ведению гипергликемии у небеременных взрослых с целью помочь врачам в выборе оптимальной терапевтической стратегии у пациентов с СД 2.

Целевые значения гликемии

В настоящее время целевыми уровнями гликемии, рекомендованными ADA в качестве основы для ежедневного контроля гликемии и долгосрочного снижения риска осложнений, являются показатели гликозилированного гемоглобина менее 7%. Целевые значения гликемии, согласно рекомендациям IDF (International Diabetes Federation), соответствуют уровню гликозилированного гемоглобина менее 6,5%.

По мнению авторов настоящего консенсуса, уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 7\%$ должен служить сигналом для начала или коррекции терапии, целью которой является уровень $HbA_{1c} < 7\%$.

Следует отметить, что данное целевое значение может не быть оптимальным или достижимым среди определенной категории пациентов, и в каждом индивидуальном случае необходимой является клиническая оценка, основанная на сопоставлении потенциальных преимуществ и рисков назначения наиболее интенсивных схем терапии.

Благоприятное воздействие сахароснижающей терапии на долгосрочный прогноз осложнений определяется, главным образом, адекватностью контроля гликемии на фоне этой терапии. Между различными классами препаратов имеются различия в эффективности снижения гликемии, и в этой связи основополагающим критерием при выборе определенного сахароснижающего средства должна быть способность этого препарата снижать и поддерживать гликемию на уровне целевых значений.

Модификация образа жизни

Наиболее важными факторами окружающей среды, увеличивающими риск развития СД 2, являются переизбыток энергии, сидячий образ жизни и, как следствие, избыточный вес и ожирение. К сожалению, высокий процент повторного набора массы тела после ее снижения значительно ограничивает роль модификации образа жизни как эффективной меры контроля гликемии в течение длительного

времени. Помимо положительного влияния на уровень гликемии, снижение массы тела и физические упражнения оказывают благотворный эффект на сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия и атерогенный липидный профиль, и улучшают другие неблагоприятные последствия ожирения. Теоретически эффективное снижение массы тела, с его широким спектром положительных эффектов, безопасностью и низкой стоимостью, могло бы быть наиболее рентабельной мерой по контролю СД 2 – однако лишь в том случае, если оно могло быть достигнуто и сохранено в течение длительного времени.

Учитывая вышеуказанные положительные эффекты, мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение массы тела и увеличение физической активности, должны, за редкими исключениями, быть включены в программу ведения пациентов с СД 2. Однако ограниченный долгосрочный успех программ по модификации образа жизни для поддержания целевых значений гликемии при СД 2 предполагает, что подавляющее большинство пациентов на том или ином этапе течения СД 2 будут нуждаться в назначении им медикаментозной сахароснижающей терапии.

Медикаментозная терапия

Эффективность отдельных препаратов по снижению гликемии, как продемонстрировано в клинических исследованиях, определяется не только внутренними характеристиками препаратов, но также длительностью диабета, исходным уровнем гипергликемии, предшествующей терапией и другими факторами. Главным фактором при выборе класса сахароснижающего препарата или определенного препарата внутри класса при первичном назначении терапии или ее коррекции является уровень контроля гликемии у пациента. При высоких показателях гликемии (уровень гликозилированного гемоглобина более 8,5%) рекомендуется назначение препаратов из классов с более выраженной и более быстрой сахароснижающей способностью или наиболее раннее назначение комбинированной терапии. При показателях гликемии, близких к целевым (уровень гликозилированного гемоглобина менее 7,5%), могут быть назначены препараты с меньшим сахароснижающим потенциалом и/или более медленным развитием эффекта.

СД 2 является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся постепенным ухудшением показателей гликемии; в связи с этим с течением времени для достижения терапевтических целей необходимым становится увеличение доз препаратов и назначение их комбинаций.

Метформин. Практически во всем мире метформин является единственным бигуанидом, применяемым в клинической практике. Главным его

эффектом является уменьшение продукции глюкозы печенью и снижение гликемии натощак. В типичных случаях на фоне монотерапии метформином отмечается снижение уровня гликозилированного гемоглобина примерно на 1,5%. Обычно препарат хорошо переносится, его основные побочные явления отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Монотерапия метформином, как правило, не сопровождается развитием гипогликемии и безопасна в применении у лиц с предиабетом (не вызывает гипогликемии). Главным «негликемическим» эффектом метформина является стабилизация или небольшое снижение массы тела на его фоне, что отличает этот препарат от многих других сахароснижающих средств. Противопоказанием к назначению метформина является нарушение функции почек, поскольку это может увеличить риск развития лактат-ацидоза, крайне редкого (менее 1 случая на 100 000 пациентов), но потенциально смертельного осложнения. Однако следует отметить, что в недавних исследованиях было показано, что назначение метформина является безопасным до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не снижена до < 30 мл/мин.

Препараты сульфонилмочевины. Препараты сульфонилмочевины снижают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции секреции инсулина. По эффективности они сопоставимы с метформином, снижая уровень гликозилированного гемоглобина в среднем на 1,5%. Главным побочным эффектом этих препаратов является гипогликемия. Следует отметить, что назначение терапии препаратами сульфонилмочевины обычно приводит к увеличению массы тела в среднем на 2 кг.

Сахароснижающий эффект препаратов сульфонилмочевины практически полностью реализовывается при назначении доз, составляющих половину от максимальных, дальнейшего же увеличения доз этих лекарственных средств обычно следует избегать.

Глиниды. Подобно препаратам сульфонилмочевины, глиниды стимулируют секрецию инсулина. Они имеют более короткий период полувыведения, чем препараты сульфонилмочевины, и, следовательно, большую кратность приема. Из двух препаратов этого класса, применяемых в настоящее время в США, репаглинид практически так же эффективен, как метформин или производные сульфонилмочевины. Натеглинид несколько менее эффективен в отношении снижения концентрации HbA_{1c}, чем репаглинид. Риск увеличения массы тела на фоне терапии глинидами сходен с таковым при использовании препаратов сульфонилмочевины, однако гипогликемии отмечаются относительно реже, по крайней мере, при использовании натеглинида.

Ингибиторы α-глюкозидазы. Ингибиторы α-глюкозидазы уменьшают расщепление полисахаридов в проксимальном отделе тонкого кишечника, таким образом преимущественно снижая уровень постпрандиальной гликемии, не вызывая при этом гипогликемии. По сравнению с метформином и пре-

паратами сульфонилмочевины, они менее эффективны для уменьшения гипергликемии, снижая уровень гликозилированного гемоглобина в крови на 0,5–0,8%. Так как при применении этих препаратов углеводы всасываются в более дистальных отделах пищеварительного тракта, мальабсорбции или снижения массы тела не происходит, однако избыточное поступление углеводов в толстую кишку, как правило, приводит к метеоризму и другим желудочно-кишечным симптомам. В клинических исследованиях около 25–45% пациентов прекращали прием ингибиторов α-глюкозидазы именно из-за указанных побочных эффектов.

Тиазолидиндионы. Тиазолидиндионы (ТЗД, или глитазоны) являются модуляторами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа γ (PPR-γ, peroxisome proliferator activated receptor γ); они повышают чувствительность скелетных мышц, жировой ткани и печени к эндогенному и экзогенному инсулину (то есть являются «сенситайзерами инсулина»). Данные об эффективности контроля гликемии на фоне монотерапии ТЗД продемонстрировали снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 0,5–1,4%. ТЗД оказывают более продолжительный эффект на контроль гликемии, особенно в сравнении с препаратами сульфонилмочевины. Данные относительно повышения сердечно-сосудистого риска на фоне приема росиглитазона и снижения его при терапии пиоглитазоном еще далеки от окончательных, однако учитывая, что как пиоглитазон, так и росиглитазон ассоциированы с увеличением риска задержки жидкости, развития застойной сердечной недостаточности, участники группы по созданию консенсуса рекомендовали с осторожностью относиться к назначению ТЗД и при анонимном голосовании высказались против применения росиглитазона.

Инсулин. Инсулин является самым эффективным в снижении гликемии препаратом. Применяемый в адекватных дозах, инсулин способен снизить любой повышенный уровень гликозилированного гемоглобина до значений, равных или близких к целевым. В отличие от других сахароснижающих средств, инсулин не имеет максимальных доз, при превышении которых не отмечается усиления терапевтического эффекта. Было показано, что аналоги инсулина ультракороткого и длительного действия не снижают уровень HbA_{1c} в большей степени, чем более старые препараты короткой и средней продолжительности действия. Инсулинотерапия оказывает положительное воздействие на уровни триглицеридов и холестерина ЛПВП, особенно у пациентов с исходно неудовлетворительным контролем гликемии, однако она ассоциирована с увеличением массы тела в среднем на 2–4 кг. Инсулинотерапия также ассоциирована с возникновением гипогликемий. Аналоги инсулина длительного беспикового действия умеренно снижают вероятность развития гипогликемий, по сравнению с инсулинами НПХ, а аналоги инсулина ультракороткого действия уменьшают риск гипогликемий, по сравнению с обычными препаратами инсулина (короткого действия).

Агонисты глюкагоно-подобного пептида-1 (экзенатид). Глюкагоно-подобный пептид-1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1) – эндогенный пептид, продуцируемый L-клетками тонкого кишечника и потенцирующий стимулируемую глюкозой секрецию инсулина. Экзендин-4 (Exendin-4) имеет гомологичную с человеческим GLP-1 последовательность аминокислот, однако больший период полужизни в плазме крови. Он прочно связывается с рецептором GLP-1 на β -клетках поджелудочной железы и усиливает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой. Синтетический экзендин-4 (экзенатид) назначается дважды в день в виде подкожных инъекций. Было показано, что экзенатид снижает уровень гликозилированного гемоглобина на 0,5–1,0%, в основном за счет снижения показателей постпрандиальной гликемии. Также экзенатид подавляет секрецию глюкагона и моторику желудка. Он не ассоциирован с развитием гипогликемий, однако относительно часто обуславливает возникновение желудочно-кишечных расстройств, вызывая у 30–45% пациентов эпизоды тошноты, рвоты или диареи. Данные побочные эффекты, однако, со временем имеют тенденцию к ослаблению. По результатам опубликованных исследований, экзенатид ассоциирован со снижением массы тела в среднем на 2–3 кг в течение 6 месяцев, что частично может быть связано с описанными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время экзенатид одобрен для применения в США в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, метформином и/или ТЗД.

Агонисты амилина (прамлинтид). Прамлинтид – синтетический аналог гормона амилина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы. Он назначается подкожно перед приемами пищи и замедляет опорожнение желудка, подавляет продукцию глюкагона и преимущественно уменьшает постпрандиальную гипергликемию. В клинических исследованиях на фоне терапии прамлинтидом было продемонстрировано снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 0,5–0,7%. Основные побочные эффекты этого препарата имеют желудочно-кишечное происхождение. Примерно у 30% пациентов, участвовавших в клинических исследованиях применения прамлинтида, отмечалось возникновение тошноты, однако этот симптом имел тенденцию к исчезновению со временем лечения. Терапия препаратом была ассоциирована со снижением массы тела в среднем на 1–1,5 кг в течение 6 месяцев; подобно экзенатиду, частично это могло быть обусловлено побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время прамлинтид одобрен для применения в США только в качестве дополнения к терапии инсулинами короткого или ультракороткого действия.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4. GLP-1 и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP, glucose-dependent insulintropic peptide), главные инсулиотропные пептиды кишечного происхождения (инкретины), быстро разрушаются под действием дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4, dipeptidyl

peptidase four). DPP-4 относится к семейству мембранных белков, экспрессируемых во многих тканях, в том числе, на поверхности иммунных клеток. Ингибиторы DPP-4 усиливают действие GLP-1 и GIP, тем самым увеличивая стимулированную глюкозой секрецию инсулина и подавляя продукцию глюкагона. Первый пероральный препарат ингибитора DPP-4, ситаглиптин (sitagliptin), был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в октябре 2006 года для применения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или с ТЗД. Другой ингибитор DPP-4, вилдаглиптин (vildagliptin), был одобрен в Европе в феврале 2008 года. В клинических исследованиях, проводимых в настоящее время, на фоне терапии ингибиторами DPP-4 показано снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 0,6–0,9%, нейтральный эффект препаратов по отношению к массе тела и относительно хорошая переносимость. При использовании в качестве монотерапии они не вызывают развития гипогликемии. В настоящее время имеется комбинированный препарат, сочетающий в себе фиксированные дозы ингибитора DPP-4 и метформина. Вызывает беспокойство потенциальное вмешательство препаратов этого класса в работу иммунной системы; на их фоне было показано увеличение заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей.

Как начинать и корректировать терапию СД 2

Самоконтроль гликемии пациентом является важнейшим составляющим при коррекции сахароснижающей терапии, добавлении к ней новых препаратов, и в особенности – при титрации доз инсулина. Необходимое количество измерений при самоконтроле гликемии не является четко определенным и зависит от применяемых сахароснижающих средств.

Уровни глюкозы в плазме или капиллярной крови, которые необходимо поддерживать для достижения целевых показателей гликозилированного гемоглобина, составляют от 3,9 до 7,2 ммоль/л (70–130 мг/дл) натощак и перед основными приемами пищи. Если уровень гликозилированного гемоглобина остается выше целевого, несмотря на препрандиальные показатели гликемии, укладывающиеся в вышеуказанные рамки, то измеряется постпрандиальный уровень гликемии, обычно определяемый через 90–120 мин. после еды. Для достижения целевых показателей гликозилированного гемоглобина уровень постпрандиальной гликемии должен быть менее 10 ммоль/л (180 мг/дл).

Алгоритм

Агонисты амилина, ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды и ингибиторы DPP-4 не включены в два ряда предпочтительных препаратов в настоящем алгоритме в связи с их меньшей или эквивалентной общей сахароснижающей эффективностью, по сравнению с препаратами первого и второго ряда, и/или недостаточным клиническим опытом их применения, или относительно более высокой стоимостью. Тем не менее, они могут эффективно применяться у определенных групп пациентов.

Ряд 1: наиболее обоснованная, основообразующая терапия

Шаг 1: модификация образа жизни и метформин

Согласно принятому консенсусу, модификация образа жизни должна быть осуществлена на первом этапе лечения впервые выявленного СД 2. Более того, изменение образа жизни должно оставаться основополагающим компонентом на протяжении всего времени ведения пациента с СД 2, даже на этапе назначения ему медикаментозной сахароснижающей терапии.

Авторы рекомендуют назначение метформина одновременно с модификацией образа жизни, то есть сразу при постановке диагноза СД 2. Метформин рекомендуется в качестве первого фармакологического препарата, при отсутствии специфических противопоказаний, в связи с его сахароснижающей эффективностью, отсутствием гипогликемий и прибавки массы тела на его фоне, обычно низкой частотой возникновения побочных эффектов и относительной дешевизной. Доза метформина должна титроваться до максимально эффективной в течение 1–2 месяцев, учитывая ее переносимость. В случае сохранения стойкой гипергликемии, требуется достаточно быстрое добавление к терапии других сахароснижающих препаратов.

Шаг 2: Добавление второго препарата

Если на фоне модификации образа жизни и приема максимальных переносимых доз метформина не удается достичь или поддерживать целевые значения гликемии, необходимо добавление второго препарата в течение 2–3 месяцев после начала сахароснижающей терапии или в любой ее момент при неудовлетворительных показателях гликозилированного гемоглобина. Назначение другого препарата также может быть необходимым при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к нему. Согласно принятому консенсусу, препаратом, добавляемым к терапии метформином, может являться либо инсулин, либо производные сульфонилмочевины. Отчасти выбор второго препарата определяется уровнем гликозилированного гемоглобина. При концентрации HbA_{1c} более 8,5%, а также при наличии симптомов, вторичных по отношению к гипергликемии, предпочтение отдается препаратам инсулина как более эффективным в отношении снижения уровня глюкозы в крови. Инсулинотерапия может быть начата с назначения базального (средней или длительной продолжительности действия) инсулина (возможны различные схемы).

Шаг 3: дальнейшая коррекция терапии

Если модификация образа жизни, метформин, препараты сульфонилмочевины или базальный инсулин не позволяют достичь терапевтических целей, следующим шагом является начало или интенсификация инсулинотерапии, обычно состоящая в назначении дополнительных инъекций инсулина, включая препараты короткого или ультракороткого действия перед выбранными приемами пищи с целью уменьшения постпрандиальной гипергликемии. При назначении инъекций инсулина необходимым является одномоментная или постепенная отмена секре-

тагогов инсулина (препаратов сульфонилмочевины и глинидов), так как их совместное применение противопоказано. Хотя возможность добавления третьего сахароснижающего препарата может рассматриваться, особенно в случае содержания гликозилированного гемоглобина, близкого к целевому (HbA_{1c}<8,0%), данный подход не является предпочтительным, так как он не более эффективен и более дорог, чем начало инсулинотерапии.

Ряд 2: менее обоснованная терапия

В ряде ситуаций возможно назначение терапии второго ряда. В случае, когда особенно нежелательно развитие гипогликемии (например, у пациентов, имеющих работу, связанную с повышенным риском), может быть рассмотрен вопрос о добавлении к терапии экзенатида или пиоглитазона. Назначение росиглитазона не рекомендуется. Если основной целью является снижение веса, а уровень гликозилированного гемоглобина близок к целевому (<8,0%), обоснованным будет выбор экзенатида. В случае, если данная терапия неэффективна в отношении достижения целевого уровня HbA_{1c} или плохо переносится пациентом, можно добавить к ней препарат сульфонилмочевины. Как вариант, возможно прекращение терапии второго ряда и назначение базального инсулина.

Особые ситуации/пациенты

В случаях особенно неуправляемого диабета с катаболизмом, устанавливаемого при уровнях гликемии натощак более 13,9 ммоль/л (250 мг/дл), глюкозы крови в случайно выбранной точке стойко выше 16,7 ммоль/л (300 мг/дл), гликозилированного гемоглобина более 10%, или наличии кетонурии или таких симптомов гипергликемии, как полиурия, полидипсия, снижение массы тела, терапией выбора становится начало инсулинотерапии вместе с модификацией образа жизни. Некоторые из таких пациентов имеют нераспознанный СД1, другие – СД2 с преобладанием выраженной недостаточности инсулина. Титрация доз инсулина в таких ситуациях должна производиться быстро, что в большинстве случаев ассоциировано с быстрым достижением целевых показателей гликемии. После купирования симптомов и снижения уровня глюкозы в крови к терапии часто могут быть добавлены пероральные сахароснижающие средства; возможна также полная отмена инсулинотерапии.

Выводы

Представленное руководство и алгоритм терапии придают особое значение следующему:

- достижение и поддержание глюкозы крови на уровне, близком к нормогликемии (HbA_{1c}<7,0%);
- начало терапии с модификации образа жизни и метформина;
- быстрое добавление дополнительных препаратов и переход к новым схемам терапии при невозможности достижения или поддержания целевых показателей гликемии;
- раннее назначение инсулинотерапии пациентам, не достигающим целевых показателей гликемии.

Переводы М.А. Берковской