

УДК 616.379-008.64:613.24

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Н. В. Ворохобина, С. Н. Фогт

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## INDIVIDUALIZING MEDICAL MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

N. V. Vorokhobina, S. N. Fogt

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Н. В. Ворохобина, С. Н. Фогт, 2014 г.

В статье представлены последние данные о мировых рекомендациях и алгоритмах по сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В сравнении с консенсусами прошлых лет в рассматриваемых документах отмечается тенденция к индивидуализации лечения.

**Ключевые слова:** алгоритм, лечение, рекомендации, сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, индивидуализация.

The article presents the latest data from global guidelines and algorithms regarding antihyperglycemic medical treatment in patients with type 2 diabetes. In comparison of previous consensuses these documents tend to more individualized therapy.

**Keywords:** algorithm, treatment, guidelines, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, individualization.

Изучение сахарного диабета (СД) 2-го типа остается важной проблемой, которой посвящаются многочисленные исследования. Учитывая новые данные по патогенезу этого заболевания, разрабатываются и внедряются в практику принципиально новые сахароснижающие препараты.

С целью оптимизации лечения пациентов с СД 2-го типа с учетом новейших данных регулярно пересматриваются алгоритмы и рекомендации по ведению больных. При составлении этих документов авторы руководствуются прежде всего принципами доказательной медицины. Целесообразность подобного подхода оспаривать не представляется возможным, однако слепое его использование неизбежно приводит к упрощению и стандартизации лечения. Лучше всего недостатки стандартизованного лечения иллюстрируются неожиданными результатами какого-либо крупного исследования. Так, например, в ходе исследования ACCORD быстрое снижение уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) приводило к увеличению общей смертности на 22% у пациентов, получавших интенсивную терапию, по сравнению с группой стандартного лечения [1]. Назначение сахароснижающих препаратов не противоречило актуальным ре-

комендациям, однако в то же время не учитывалось множество факторов, таких как клиническое течение заболевания, динамика гликемии в течение дня, степень инсулинорезистентности, резервные возможности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приверженность пациента лечению. Отсутствие «стандартных пациентов» в реальной клинической практике и невозможность учета в едином алгоритме всех факторов, влияющих на сахароснижающую терапию, диктует необходимость индивидуализации лечения больных.

В статье мы проанализировали изменения в мировых рекомендациях по сахароснижающей терапии СД 2-го типа за 2009–2013 гг. При лечении пациента с СД 2-го типа необходимо решить, какого результата следует добиться и какое терапевтическое средство для этого предпочесть. Ответы на оба поставленных вопроса претерпевают эволюцию в мировых рекомендациях.

Одно из важнейших изменений в рекомендациях касается целевого уровня  $Hb_{A1c}$ . Если в консенсусах прошлых лет указывалось конкретное пороговое значение показателя, при превышении которого необходимо было интенсифицировать терапию, то в последних рекомендациях врачу предоставляется выбор.

В российских клинических рекомендациях 2013 г. целевой уровень  $Hb_{A1c}$  зависит от возраста пациента, длительности заболевания, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД 2-го типа и риска тяжелых гипогликемий. Так, для молодого пациента без осложнений и риска гипогликемий, с длительно-

стью заболевания менее 10 лет, с ожидаемой продолжительностью жизни более 15 лет целевой  $Hb_{A1c}$  составляет до 6,5%, а для пожилого больного с наличием осложнений и риском тяжелой гипогликемии, с длительностью заболевания более 10 лет, с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет — до 8,0% (табл. 1) [2].

Таблица 1

*Индивидуализированные цели  $Hb_{A1c}$  в соответствии с российскими рекомендациями [2]*

Особенности течения СД	Возраст		
	молодой (25–44 года)	средний (45–59 лет)	пожилой (60–75 лет) и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Аналогичные критерии выбора целевых значений  $Hb_{A1c}$  предлагает Консенсус Американской диабетологической ассоциации (ADA, 2013). В целом у пациентов с СД 2-го типа рекомендован уровень  $Hb_{A1c}$  до 7,0% [3]. Если у пациента можно снизить  $Hb_{A1c}$  без повышения риска гипогликемий или других осложнений, то целевой уровень  $Hb_{A1c}$  должен составлять до 6,5% (для таких пациентов характерен молодой возраст, непродолжительный анамнез СД 2-го типа, отсутствие осложнений).

При риске тяжелых гипогликемий, короткой ожидаемой продолжительности жизни, выраженных микро- и макрососудистых осложнениях, сопутствующей патологии, а также при значительных трудностях достижения целевых показателей гликемии на фоне адекватной терапии целевой показатель  $Hb_{A1c}$  составит до 8% [3].

В рекомендациях Международной федерации диабета (IDF, 2012) в качестве целевого у пациентов молодого и среднего возраста без существенной патологии указан уровень  $Hb_{A1c}$  до 7,0% [4]. У пожилых людей в общем случае показатель

должен составлять 7,0–7,5%, а при наличии значимой сопутствующей патологии целевые значения  $Hb_{A1c}$  могут достигать 8,5% [5]. Уровень  $Hb_{A1c}$ , к которому необходимо стремиться, по мнению IDF, у каждого пациента должен регулярно пересматриваться в ходе диалога между врачом и больным с учетом пользы, безопасности и переносимости терапии [4].

Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) рекомендует поддержание минимальных значений  $Hb_{A1c}$  (не более 6,5%) для пациентов с низким риском гипогликемии и без сопутствующей патологии, однако рекомендует индивидуализировать целевые показатели при наличии значимых сопутствующих заболеваний и риска гипогликемии [6].

В совместных рекомендациях ADA и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, 2012) предлагается ориентироваться на значения  $Hb_{A1c}$  до 7,0%; кроме того, авторы подчеркивают важность диалога между врачом и пациентом при выборе целевых показателей. Также в этом Консенсусе учитываются и другие факторы (табл. 2) [7].

Таблица 2

*Факторы, которые необходимо учитывать при избрании целевого уровня  $Hb_{A1c}$  [7]*

Фактор	Более строгий контроль гликемии	Менее строгий контроль гликемии
Отношение пациента к собственному здоровью, приверженность лечению, мотивация лечиться	Пациент мотивирован, привержен лечению, готов к тщательному самоконтролю	Пациент недостаточно мотивирован, пренебрегает самоконтролем, имеется низкая приверженность лечению
Риск гипогликемии, других нежелательных явлений	Низкий	Высокий
Длительность СД 2-го типа	Короткая	Длительная
Ожидаемая продолжительность жизни	Длительная	Короткая
Значимая сопутствующая патология	Отсутствует	Тяжелая
Сердечно-сосудистые осложнения	Отсутствуют	Тяжелые
Социальная поддержка	Свободно доступна	Ограничена

Изменения диеты и образа жизни являются необходимым условием лечения СД 2-го типа. Рекомендации по этому вопросу не претерпели существенных изменений за последние 5 лет [8, 9]. Во всех источниках указывается о целесообразности диеты с умеренным дефицитом калорий для пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Снижение веса на 5–10% приводит к уменьшению инсулинорезистентности. Любопытно, что, согласно недавно опубликованным результатам 11-летнего наблюдения за пациентами с СД 2-го типа, получавшими лечение только диетой, риск сердечно-сосудистых осложнений при снижении массы тела не изменяется [3]. В рекомендациях ADA, опубликованных в 2013 г., указывается, что диета должна быть подобрана индивидуально, с учетом вкусовых предпочтений пациента и его привычек [3]. В совместной работе ADA и EASD (2012) подчеркивается, что пациента не следует осуждать за нарушение диеты, однако врачу необходимо настаивать на ее соблюдении, поощрять усилия больного и пересматривать режим питания при необходимости [7].

Пациенту с СД необходимо рекомендовать увеличение физической активности в виде умеренных аэробных нагрузок. Это утверждение также не изменилось за последние годы [8, 9]. Физическая активность улучшает самочувствие, уменьшает инсулинорезистентность, способствует снижению массы тела, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. План нагрузок подбирается индивидуально. Рекомендованная продолжительность — не менее 150 мин в неделю [2, 3, 7]. При выявлении СД 2-го типа у пациента с высокой мотивацией на лечение и уровнем  $Hb_{A1c}$  менее 7,5% некоторые авторы рекомендуют лишь изменение диеты и образа жизни без назначения фармакологических средств. Если принятые меры оказываются недостаточными — назначают препарат. При ожидаемой неэффективности физической нагрузки у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа необходимо назначение фармакологических средств. Если у такого больного физическая активность оказывается достаточной для достижения целевых показателей гликемии — можно попробовать отменить препарат [7].

Необходимо отметить, что существуют противопоказания к расширению физической нагрузки. При кардиальной патологии частота сердечных сокращений не должна превышать 50–70% от максимальной. При автономной диабетической невропатии можно рекомендовать увеличение физической активности лишь после тщательного обследования пациента. При тя-

желой периферической невропатии возможны упражнения без значительной нагрузки на стопы (плавание, велоспорт, нагрузка на мышцы рук). Проллиферативная и выраженная непролиферативная ретинопатия может быть противопоказанием для расширения физической активности. У пациентов с высоким риском гипогликемии необходимо провести обучение для того, чтобы во время физических упражнений сохранялась нормогликемия [2–4, 7].

Как правило, пациенту уже на этапе установления диагноза СД 2-го типа требуется назначение сахароснижающих фармакологических средств. Традиционно для терапии используются метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, меглитиниды (глиниды), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. К недавно появившимся препаратам относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2 [англ. Sodium Glucose co-Transporter-2]), а также инкретины — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Ряд авторов к дополнительным сахароснижающим средствам в настоящее время относят секвестранты желчных кислот и агонисты дофамина. Каждый из указанных классов препаратов препятствует повышению гликемии своим путем. На всасываемость углеводов в тонкой кишке влияют ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, инкретины, а также секвестранты жирных кислот. Увеличивают секрецию инсулина препараты сульфонилмочевины, меглитиниды и инкретины (последние также угнетают секрецию контринсулярного гормона глюкагона). Метформин и тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность и продукцию глюкозы в печени. Эффект ингибиторов SGLT-2 связан с угнетением реабсорбции глюкозы в почках. Препараты инкретинового ряда обладают еще одной особенностью: они способны угнетать аппетит.

Каждый из классов сахароснижающих препаратов обладает своими противопоказаниями, побочными эффектами и плейотропным действием, что необходимо учитывать при назначении препаратов пациенту с СД 2-го типа (табл. 3).

Исследований, напрямую сравнивающих эффективность препаратов различных классов, не проводилось. Приведенные изменения в показателях гликемии ориентировочны, так как они существенно зависят от выборки пациентов и исходного уровня  $Hb_{A1c}$ . Кроме того, необходимо отметить, что препараты приведенных классов можно сочетать друг с другом. В целом считается, что добавление к терапии какого-либо сахароснижающего препарата (из другой группы) приводит к снижению  $Hb_{A1c}$  на 0,9–1,1% [3].

Клиническая характеристика основных классов сахароснижающих препаратов при использовании в виде монотерапии [3]

Класс препарата	Степень снижения $Hb_{A1c}$ , %	Влияние на уровень инсулина	Эффект в отношении липидного спектра крови	Влияние на массу тела	Главные побочные эффекты
Препараты сульфонилмочевины	0,8–2,0	Увеличение	Нет эффекта	Увеличение	Гипогликемия
Меглитиниды	0,5–2,0	Увеличение	Нет эффекта	Увеличение	Гипогликемия
Метформин	1,5–2,0	Снижение	↓ ТГ, ↓ ЛВНП, ↑ ЛПВП	Снижение	Желудочно-кишечные расстройства, редко — лактатацидоз
Тиазолидиндионы	1,4–2,6	Снижение	↓ ТГ, ↑ ЛПВП	Увеличение	Задержка жидкости, анемия, сердечная недостаточность, переломы
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	0,7–1,0	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта	Желудочно-кишечные расстройства
Ингибиторы ДПП-4	0,5–0,8	Увеличение	Нет эффекта	Нет эффекта	Риск панкреатита (не доказан)
Агонисты ГПП-1	0,7–0,9	Увеличение	Нет эффекта	Снижение	Тошнота, запор. Риск панкреатита (не доказан)

Принципиальной позицией практически всех рекомендаций и алгоритмов 5-летней давности являлось назначение пациенту при установлении диагноза СД 2-го типа метформина в совокупности с диетой и физической нагрузкой. При недостаточной эффективности этих мер рекомендовалось постепенное усиление терапии, включая раннее начало инсулинотерапии [8, 9].

Гораздо менее императивны последние рекомендации по лечению СД 2-го типа. Несмотря на то что ADA по-прежнему указывает на предпочтительность применения метформина при установлении диагноза, в тексте имеется ссылка на совместную с EASD публикацию [3]. В последней говорится о том, что решение о терапии должно быть принято в ходе диалога врача и пациента после взвешивания преимуществ и недостатков препаратов того или иного класса, предпочтений пациента, возможных побочных эффектах с учетом влияния на массу тела и риска гипогликемий. ADA и EASD рекомендуют начинать терапию с метформина [7]. При невозможности использования этого препарата следует предпочесть другое пероральное сахароснижающее средство (препарат сульфонилмочевины, глинид, ингибитор ДПП-4), в некоторых случаях — агонист ГПП-1. Если целевые значения  $Hb_{A1c}$  не достигнуты примерно за 3 мес терапии, то следует подключить 2-й препарат (сульфонилмочевины, тиазолидиндион, ингибитор ДПП-4, агонист ГПП-1 либо базальный инсулин). Если через аналогичный срок необходимый уровень контрольных показателей не наблюдается, рекомендуется использование трех препаратов из приведенных классов в любом сочетании (за ис-

ключением комбинации инсулина с препаратами сульфонилмочевины и использования ингибиторов ДПП-4 вместе с агонистами ГПП-1). При условии, если целевые значения  $Hb_{A1c}$  через 3–6 мес такой терапии не достигаются, рекомендована инсулинотерапия с более сложными схемами введения препарата [3, 7].

В соответствии с дифференцированным подходом к целевым значениям гликемии ADA и EASD рекомендуют начинать терапию сразу двумя препаратами или инсулином при уровне  $Hb_{A1c}$  более 9,0%. При еще больших значениях показателя (10–12%) рассматривается только вариант инсулинотерапии [3, 7].

Сходные рекомендации для лечения пациента с СД 2-го типа сахароснижающими препаратами предлагаются AACE (2013) и IDF (2012) [4, 6]. Одно из отличий состоит в том, что эти организации не рассматривают назначение базального инсулина в качестве второго сахароснижающего препарата у пациента без выраженного повышения уровня  $Hb_{A1c}$  [6]. AACE рекомендует начинать сразу с назначения двух препаратов при показателе  $Hb_{A1c}$  более 7,5%.

Несколько отличаются от приведенных рекомендаций российские Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным с СД 2-го типа [2]. Одним из отличий является то, что к препаратам «первой линии» помимо метформина отнесены инкретины (ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1). К нерациональным сочетаниям терапевтических средств отнесена комбинация тиазолидиндионов и базального инсулина. Начинать терапию с использования сразу двух препаратов предлагается при  $Hb_{A1c}$  более 7,5%.

Чтобы предотвратить чрезмерно быстрое снижение гликемии у пациента с СД 2-го типа, в российских рекомендациях введены иные критерии эффективности терапии, стратифицируемые согласно тяжести нарушений углеводного обмена при дебюте заболевания. Так, терапия «первой линии» считается эффективной, если за 6 мес лечения больного с умеренным повышением уровня  $Hb_{A1c}$  (6,5–7,5%) этот показатель снизился не менее чем на 0,5%. При исходных значениях  $Hb_{A1c}$  от 7,6 до 9,0% он должен снизиться не менее чем на 1,0%. При более значительной тяжести нарушений углеводного обмена рекомендованный темп снижения  $Hb_{A1c}$  составляет не менее 1,5% за 6 мес лечения.

Принципы назначения препаратов инсулина пациенту с СД 2-го типа созвучны с теми, что обсуждались ранее и сходны во всех рассмотренных нами рекомендациях по лечению пациентов с СД 2-го типа. Режим инсулинотерапии, связанные с ней риски, потенциальная польза и цели лечения должны быть обсуждены с пациентом.

Формально при неэффективности сахароснижающих препаратов и отсутствии целевых значений  $Hb_{A1c}$  у пациента следует инициировать инсулинотерапию. Однако с учетом индивидуализированного подхода к целям лечения вопрос, когда начинать введение инсулина, становится дискуссионным. У ряда больных (при выраженных симптомах заболевания и высокой гипергликемии на фоне приема сахароснижающих средств) необходимость начала инсулинотерапии не вызывает сомнения, однако эти явления наблюдаются далеко не у всех пациентов. Если больной уже получает лечение двумя фармакологическими средствами и имеет  $Hb_{A1c}$  выше 8,0%, то, как правило, такие пациенты уже не могут достигнуть целевых показателей без инсулина, особенно если имеется длительный анамнез СД 2-го типа [6]. Выявление аутоантител к клеткам поджелудочной железы у пациентов может свидетельствовать о вялотекущем аутоиммунном процессе в островках Лангерганса (латентный аутоиммунный диабет у взрослых). Этот признак также свидетельствует об истощенном резерве собственных  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и потребности больного в назначении инсулина.

Инсулинотерапия при отсутствии выраженной гипергликемии и симптомов заболевания, как правило, начинается с введения небольших доз базального инсулина (0,1–0,2 Ед/кг/сут) [3, 6]. При значениях  $Hb_{A1c}$  от 8,0 до 10,0% дозы могут быть более высокими — 0,2–0,3 [6] и даже 0,3–0,4 Ед/кг/сут [7]. Титрация доз проводится по

возможности самим пациентом исходя из значений гликемии натощак.

На фоне введения базального инсулина терапию метформином можно продолжить. Секретагоги инсулина, по-видимому, не приводят к улучшению показателей  $Hb_{A1c}$ ; после назначения короткодействующих аналогов инсулина их применения следует избегать. ADA и EASD рекомендуют уменьшить дозу или отменить тиазолидиндионы для предотвращения задержки жидкости и набора массы тела. Целесообразность применения инкретинов на фоне терапии базальным инсулином обсуждается [7].

При высокой постпрандиальной гипергликемии либо по достижении большой дозы базального инсулина (0,5–1,0 Ед/кг/сут) необходимо добавление короткого или ультракороткого аналога инсулина перед приемами пищи. Возможно постепенное назначение новых инъекций, начиная с той, которая вводится перед основным приемом пищи [7].

Каких-либо жестких рекомендаций по инсулинотерапии пациентов с СД 2-го типа в настоящее время нет. Это связано с тем, что терапия инсулином должна назначаться сугубо индивидуально. Необходимо учитывать мотивацию пациента на лечение и самоконтроль, его образ жизни, приверженность терапии, физическую активность, наличие социальной поддержки и сохранность интеллекта [2]. Так, при низкой мотивации к лечению и самоконтролю, размеренном образе жизни, проживании в одиночку базис-болюсной терапии следует предпочесть готовые смеси инсулинов ультракороткого и средней продолжительности действия или ведение пациента при использовании базального инсулина и пероральных сахароснижающих средств [2].

В заключение уместно привести высказывание выдающегося терапевта М. Я. Мудрова, которое стало напутствием для ряда поколений: «Врачевание не состоит в лечении болезни. Врачевание состоит в лечении самого больного. Каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же». Эти слова представляются актуальными и в настоящее время, и особенно в отношении такого комплексного заболевания, как СД 2-го типа.

Проанализировав изменения последних лет в рекомендациях по лечению больных с СД 2-го типа, можно сделать вывод, что их развитие имеет определенную направленность, ориентированную на каждого конкретного пациента. Текст современных рекомендаций может служить врачу-клиницисту надежной почвой для весьма желательного индивидуализированного лечения.

## Литература

1. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2545–2559.
2. *Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»* / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2013. — № 1S. — 120 с.
3. *American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes* — 2013. Position statement // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S11–S66.
4. *International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes.* Brussels: International Diabetes Federation, 2012. — URL: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>. — Последнее посещение сайта 03.02.2014.
5. *International Diabetes Federation Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes.* 2013. — 86 p. — <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf>. — Последнее посещение сайта 03.02.2014.
6. *Garber A. J., Abrahamson M. J., Barzilay J. I., Blonde L., Bloomgarden Z. T., Bush M. A. et al.* AACE comprehensive diabetes management algorithm // *Endocr. Pract.* — 2013. — Vol. 19. — № 2. — P. 327–336.
7. *Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1364–1379.
8. *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes* — 2009 // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — Suppl. 1. — P. S13–S61.
9. *Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Ferrannini E., Holman R. R., Sherwin R. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — № 1. — P. 193–203.

**Адрес для контактов:**

**Фогт Сергей Николаевич, [s\\_fogt@mail.ru](mailto:s_fogt@mail.ru)**