

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Трищук Н.М., Бакуменко М.Г., Шевела Т.В., Кубата С.Г.
Національний фармацевтичний університет, (м. Харків)

Актуальность проблемы. «Согласно мировой статистике, каждые 7 секунд в мире один человек умирает от диабета, а у двоих диагностируют это заболевание», – отметил заведующий кафедрой диабетологии НМАПО имени П.Шупика Борис Маньковский.

«Больные умирают в основном от осложнений. Иногда пациенты до последнего момента не знают, что болели», – отметил Маньковский. К сожалению, к моменту постановки диагноза сахарного диабета у больных уже имеется целый ряд осложнений: офтальмопатия – у 20-30%, нефропатия – у 10-20%, гипертензия – у 30-40%, гиперлипидемия – у 50-80%, ангиопатии – у 80-100% больных. Сахарный диабет – это ведущая причина слепоты и почечной недостаточности во всем мире. Кроме того, наличие диабета повышает риск инсульта и инфаркта миокарда в 2-6 раз, а также в 10-15 раз повышает риск ампутации конечностей[1,2]. Прогнозы ВОЗ не утешают: к 2030 году диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире. То есть, предполагается, что за последующие 10 лет общее количество случаев смерти от диабета увеличится более чем на 50% [3].

Ведущая причина смертности больных СД (в 70% случаев) – заболевания сердечно-сосудистой системы. Необходимо сказать, что летальность среди больных СД в 2-2,5 раза превышает среднестатистическую, а продолжительность жизни на 5 – 10 лет меньше. Именно поэтому вопросы лечения пациентов с сахарным диабетом так важны [4].

Тактика терапии. Лечение сахарного диабета начинается с применения мало углеводной диеты и физических нагрузок, режима питания, труда и отдыха, подбирающихся индивидуально [5,6,7,8].

Раньше, при выявлении сахарного диабета, пытались снизить уровень сахара сначала диетой и физическими нагрузками, фитотерапией в течение 3 месяцев. В настоящее время пациенту сразу назначаются сахароснижающие препараты, т.к. когда выявляется диабет, то у человека, как правило, уже имеются начальные признаки осложнений, поскольку он прожил с повышенным уровнем сахара не один год[4,9]. В случае компенсации гипергликемии и достижения целевых значений гликированного гемоглобина возможен постепенный уход от лекарственных средств, с обязательным контролем уровня сахара и обратный возврат в случае неудачи[3].

В зависимости от воздействия на звенья патогенеза СД выделяют несколько групп лекарственных средств: препараты, усиливающие секрецию инсулина, которые стимулируют синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы (препараты сульфанилмочевины и несульфанилмочевины (глиниды)); препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину, которые понижают образование глюкозы в печени, а также усиливают утилизацию глюкозы

козы тканями (бигуаниды и тиазолиндионы); препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы α -люкозидазы) и препараты, потенцирующие глюкозозависимую секрецию инсулина и снижающие глюкозозависимую секрецию глюкагона (инкретомиметики и ингибиторы ДДП-IV).

Кроме выбора самого препарата, на течение и выбор стартовой схемы лечения СД 2 типа влияет такой показатель как гликированный гемоглобин (HbA1c). Благодаря этому показателю можно сделать выбор между назначением одного препарата, комбинации препаратов или же инсулина.

Если HbA1c 6,5-7,5%, то лечение начинают с одного препарата, выбрав препарат по критерию, который описан выше. Если HbA1c 7,6-9,0%, то назначают комбинацию из 2-х или 3-х препаратов. Если HbA1c более 9,1%, то назначается инсулин, поскольку эффективности от препаратов не будет [1, 4, 5, 10, 11, 12, 13].

С целью снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений уровень HbA1c должен быть менее 7% [2,6]. Эффективность лечения и прогноз заболевания оценивается по гликированному гемоглобину [10,11,13], целевые уровни гликированного гемоглобина указаны в таблице.

Таблица

Наличие осложнений или риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Наличие осложнений	Уровень гликированного гемоглобина, %		
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст и/или ОПЖ < 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

На сегодняшний день перед началом медикаментозной терапии необходимо определить индивидуальное целевое значение уровня HbA1c конкретного пациента, и каждые три месяца определять этот показатель для оценки эффективности лечения.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД в России, а также алгоритмам IDF (2011 г.) и ADA/EASD (2012 г.), предложено 3 варианта стартовой терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина [10, 12].

Процесс подбора препарата складывается с трех этапов: стартовая терапия и два этапа интенсификации терапии с интервалом не менее 6 месяцев между каждым из этапов. При выборе препарата необходимо учесть следующие факторы: ожидаемая сахароснижающая эффективность, риск гипогликемий, масса тела, возраст, наличие сосудистых осложнений, наличие сопутствующей патологии, длительность диабета.

Препараты первого ряда для старта терапии при уровне HbA1c 6,5-7%: метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1(аГПП-1). Альтернативные препараты для стартовой терапии: препараты СМ, глиниды, тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Кроме того, на выбор препарата могут влиять: удобство использования, предполагаемая степень приверженности пациента к лечению, стоимость препарата. Приоритет в этой клинической ситуации должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. В случае достижения индивидуальных целей метаболического контроля или снижения уровня HbA1c более чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения, используемую ранее терапию следует продолжить.

При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 0,5% от исходного за 6 мес. наблюдения на втором этапе необходимо назначение комбинации 2-х препаратов, обладающих взаимодополняющим механизмом действия.

3-й этап – дальнейшая интенсификация терапии (комбинация 3-х препаратов или инсулинотерапия). Решение о дальнейшей интенсификации терапии должно быть принято не позднее, чем через 6 мес. после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля данную терапию следует продолжить. Если двойная терапия оказалась недостаточно эффективной, даже при использовании обоих компонентов в максимально эффективной дозе, то назначается тройная комбинация или инсулинотерапия.

В лечении, исходя из конкретной ситуации, могут быть использованы любые сочетания препаратов (в том числе инсулин), кроме нерациональных комбинаций. В тройной комбинации в зависимости от исходной клинической ситуации вторым и третьим компонентами могут быть препарат инкретинового ряда (иДПП-4 или аГПП-1), или препарат СМ/Глинид, или в отдельных случаях ТЗД (исключая нерациональные сочетания). Препараты инкретинового ряда являются предпочтительным компонентом комбинированной терапии с учетом их профиля безопасности, низким риском гипогликемий и потенциальным снижением веса.

Стартовая терапия при уровне гликозилированного гемоглобина 7,6-9%: комбинация 2-х сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни – инсулинорезистентность и секрецию инсулина. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1 или СМ (глиниды). Назначение комбинаций метформина с иДПП-4 или аГПП-1 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемий. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение. У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (при значениях HbA1c более 8,5%) предпочтение отдается комбинации метформина с ПСМ или с инсулином. На этапе интенсификации лечения в случае достижения индивидуальных целей метаболического контро-

ля или снижении уровня HbA1c более чем на 1,0% от исходного за 6 мес наблюдения, используемую ранее комбинированную терапию следует продолжить. Если нет ожидаемого результата, на 2-м этапе необходимо назначение комбинации 3-х препаратов, одним из которых может быть инсулин. В любой комбинации трех препаратов рекомендуется использование метформина (при отсутствии противопоказаний).

Решение о дальнейшей интенсификации терапии (3-й этап подбора) должно быть принято не позднее, чем через 6 мес после 2-го этапа. В случае достижения индивидуальных целей гликемического контроля применявшуюся ранее комбинацию 3-х сахароснижающих препаратов следует продолжить. При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля или при снижении уровня HbA1c менее чем на 1,0% от исходного за 6 мес. рекомендуется инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию [10,11,12].

После подбора группы лекарственных средств, исходя из вышеприведенного алгоритма, приступают к подбору дозы. Для этого оценивается постпрандиальная гипергликемия (повышение уровня сахара после еды через 2 часа) и гипергликемию натощак (повышение сахара не зависимо от приема пищи, за счет глюкозы, которая выделяется печенью)[13, 14].

Для оценки адекватности принимаемой дозы препарата недостаточно измерять уровень глюкозы натощак. Необходимо измерять сахар в крови через 2 часа после еды. Он не должен быть выше 7,8 ммоль/л. Натощак нужно стремиться к нормальным показателям 3,3-5,5 ммоль/л, но не более 6,0 ммоль/л.

Во время подбора дозы пациенту необходимо есть практически одно и то же, что-нибудь простое и нейтральное и, поначалу, необходимо записывать в дневник показатели уровня глюкозы, все что съедено, физические нагрузки, необычные ощущения, а также принимаемые лекарственные средства.

Необходимо помнить, что препараты, которые стимулируют поджелудочную железу, вызывают резкий выброс инсулина в течение нескольких минут после еды, тем самым, этот инсулин усваивает ту глюкозу, которая быстро всосалась сразу после еды, а потому должны приниматься за несколько минут до еды. То есть они устраняют постпрандиальную гликемию. А препараты, которые ликвидируют инсулинорезистентность, принимаются после еды, тем самым усваивая медленно всасываемые углеводы, а также глюкозу, которая вырабатывается печенью в течение суток. Они ликвидируют гипергликемию натощак.

Поэтому, смотря на уровень сахара после еды, мы можем оценить эффект первой группы, а до еды и на ночь – эффективность дозы второй группы.

Необходимо отметить что, препараты для лечения СД 2 типа максимальное свое действие оказывают не сразу, а только лишь через 2 недели, в среднем. По истечении этого срока начинают коррекцию дозы препаратов и прежде всего с нормализации гликемии натощак, т.е. утром натощак. Если у пациента в течение нескольких измерений она в норме, то это означает, что доза подобрана правильно.

Если уровень гликемии превышает показатели нормы, то следует пересмотреть дозу ночного препарата или начать его прием. Назначают на ночь

препараты метформина и тиазолиндиона, т.к. они устраняют гипергликемию натощак. После смены дозировки лучше подождать в течение недели, пока эта доза окажет свое максимальное действие. После можно посмотреть в течение нескольких дней уровень сахара утром. Когда у пациента утром уровень сахара в норме, тогда можно приступать к компенсации завтрака. Определяется сахар в крови через 2 часа после завтрака, если он больше 7,8 ммоль/л, то это означает нехватку препарата, который убирает постпрандиальную гипергликемию, таких как глибенкламид, гликлазид и пр. Когда нормализуется и этот показатель, можно оценивать компенсацию в обед и ужин. Не следует увеличивать дозу утреннего препарата, поскольку можно вызвать гипогликемию. Это одно из негативных моментов вышеупомянутых препаратов. А вот у метформина или пиоглитазона таких побочных эффектов нет, поэтому их порой назначают каждый раз после еды. В ночь пациент должен уходить с нормальным уровнем сахара, который будет поддерживать ночная доза метформина.

Данные рекомендации ориентировочны и доза препаратов подбирается индивидуально. Когда будут подобраны все дозы, можно будет периодически измерять уровень сахара и гликированный гемоглобин [11].

Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение желаемой степени компенсации заболевания у больных СД2 представляют определенные сложности. Это обусловлено значительной гетерогенностью СД2, которая затрудняет поиск патогенетического лечения в каждом конкретном случае [5, 9, 11, 15].

Выводы

Исходя из данного обзора, можно сказать, что в арсенале врачей есть множество препаратов для лечения СД 2-го типа, но надо умело подбирать и использовать те или иные средства, учитывая фармакологическое действие, совместимость, побочные эффекты, противопоказания, особенности применения. Достижение благоприятного уровня гликемии позволит уменьшить количество осложнений, улучшит течение заболевания и, в конечном итоге, должно снижать смертность пациентов страдающих СД [3, 10, 12].

Список использованной литературы

1. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / A. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
2. Meier, M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies [Text] / M. Meier, M. Hummel // Journal: Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 859-71
3. Vigersky, R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Vigersky // J. Diabetes Sci. Technol. – 2011. – Vol. 5. – P. 245-250.
4. Dailey, G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes [Text] / G. Dailey // Clin. Ther. – 2011. – Iss. 33. – Vol. 6. – P. 665-78.
5. ADA Standards of medical care in diabetes–2011 [Text] // Diabetes Care. – 2011. – Vol.34. – Suppl. 1. – P. 11–61.

6. Akalin, S. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control [Text] / S. Akalin [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol.63. – P.1421–1425.
7. Anderson, J.W. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies [Text] / J.W Anderson., C.W. Kendall, D.J. Jenkins // *J. Am Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. –P. 331–339.
8. Klein, S. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition [Text] / S. Klein, N.F. Sheard, X. Pi-Sunyer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2067–2073.
9. Nathan, D.M. 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 [Text] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P.193–203.
10. Petunina, N.A. Individualnyiy podhod k lecheniyu bolnyih saharnyim diabetom 2-go tipa [Text] / N.A. Petunina, L.V. Truhina, E.I. Sinitsyina // *RMZh.* – 2013. – N.28. – S. 1412.
11. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom [Text] / I. I. Dedov, M.V. Shestakova.– [6-e izd.]. – M. – 2013.
12. Nedosugova, L.V. Diagnostika i lechenie saharnogo diabeta 2 tipa [Text]/ L.V. Nedosugova. – M., 2013.
13. Yu, P.C. The importance of glycated haemoglobin (HbA(1c)) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / P.C. Yu., Z. Bosnyak, A. Ceriello // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Iss. 89. – Vol.1. – P.1-9.
14. Laakso, M. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? [Text] / M. Laakso , H. Cederberg // *J. Intern. Med.* – 2012. –Vol. 272(1). – P.1-2.
15. Skyler, J.S. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [Text] / J.S. Skyler [et al.]// *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. –P. 187–192.