

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

# СОВРЕМЕННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.379-008.64(075.8)

ББК 54.15я73

C56

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.10.2018 г., протокол № 2

Авторы: д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; канд. мед. наук Е. Г. Мохорт; канд. мед. наук И. К. Билодид; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук О. Н. Шишко

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Романовский; канд. мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета Л. В. Никонова

**Современная комплексная терапия сахарного диабета 2-го типа : учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 46 с.**

ISBN 978-985-21-0269-8.

Обобщены современные методы антигипергликемической терапии сахарного диабета 2-го типа на основе доказательной медицины.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и военно-медицинского факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.379-008.64(075.8)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-21-0269-8

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление  
АГТ — антигипергликемическая терапия  
АГ — артериальная гипертензия  
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина  
ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный пептид  
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1  
иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4  
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИР — инсулинорезистентность  
ИП — ишемическое прекондиционирование  
ИТ — инсулинотерапия  
HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин  
ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности  
ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СД — сахарный диабет  
СД1 — сахарный диабет 1-го типа  
СД2 — сахарный диабет 2-го типа  
СМ — сульфонилмочевина  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ТЗД — тиазолидиндионы  
ТГ — триглицериды

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Актуальность тактики выбора АГТ СД2 определяется нарастающей распространенностью данного заболевания, нередко наличием у этих пациентов коморбидной патологии. Согласно данным Атласа Международной Федерации диабета за 2017 г. в мире с 2000 г. количество пациентов в возрасте 20–79 лет увеличилось со 151 до 425 млн, причем прогнозные показатели не предусматривают снижения заболеваемости. При этом треть имеют ретинопатию с риском развития нарушений зрения, при СД в 10 раз чаще развиваются терминальные стадии нарушения функции почек, в 2–3 раза возрастает кардиоваскулярный риск и риск ампутаций конечностей. С 1985 г. по 2017 г. количество пациентов с СД2 в Республике Беларусь возросло с 50 989 до 299 596 человек (рис. 1).

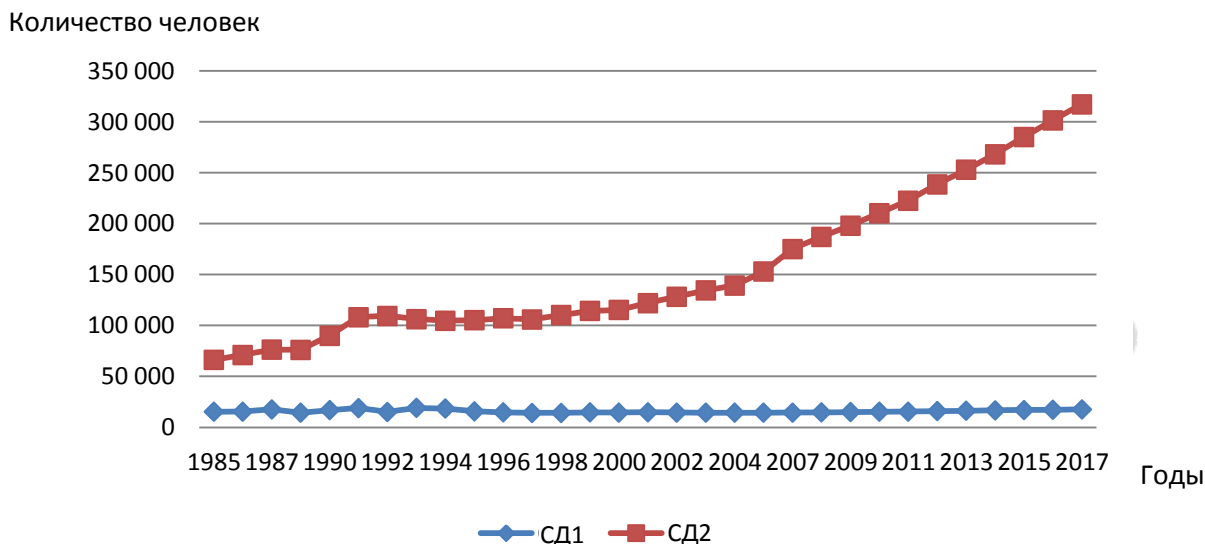


Рис. 1. Количество пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

При определении тактики лечения СД2, несомненно, первоочередной задачей является обеспечение нормогликемии, так как плохой гликемический профиль усугубляет риск развития поздних осложнений. Причинами высокого уровня летальности при СД являются АГ и ее последствия, дислипидемия, микроангиопатия и микрососудистая ишемия миокарда, нейропатия (вегетативная), нарушения сердечного ритма, гипогликемические реакции. Известно, что каждый процент HbA1c повышает риск ССЗ при СД, который превышает аналогичный в 2–3 раза у мужчин и в 3–5 раз у женщин того же возраста без СД; постпрандиальная гликемия лучше определяет риск ССЗ, чем тощаковая. На рис. 2 приведены данные о пользе снижения уровня HbA1c на 1 % по результатам Великобританского проспективного исследования по изучению диабета у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, свидетельствующие о необходимости компенсации гипергликемии.

В связи с коморбидностью СД2, ассоциацией с избыточной массой тела или ожирением, АГ, дислипидемией выявление СД2 и его лечение до инициации ИТ или появления манифестных осложнений проводится врачами-терапевтами или врачами общей практики (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации» от 12 августа 2016 г. № 96).

Отдельно следует отметить, что СД2 вследствие олигосимптомности относится к поздно диагностируемым заболеваниям, поэтому верификация диагноза происходит, как правило, с опозданием. Согласно общепринятой точке зрения срок жизни с неустановленным диагнозом СД2 составляет в среднем 6 лет. Очевидно, что своевременное установление диагноза возможно только при проведении активных мероприятий по его выявлению. В реальной практике верификация диагноза зачастую осуществляется при манифестации сердечно-сосудистой патологии.

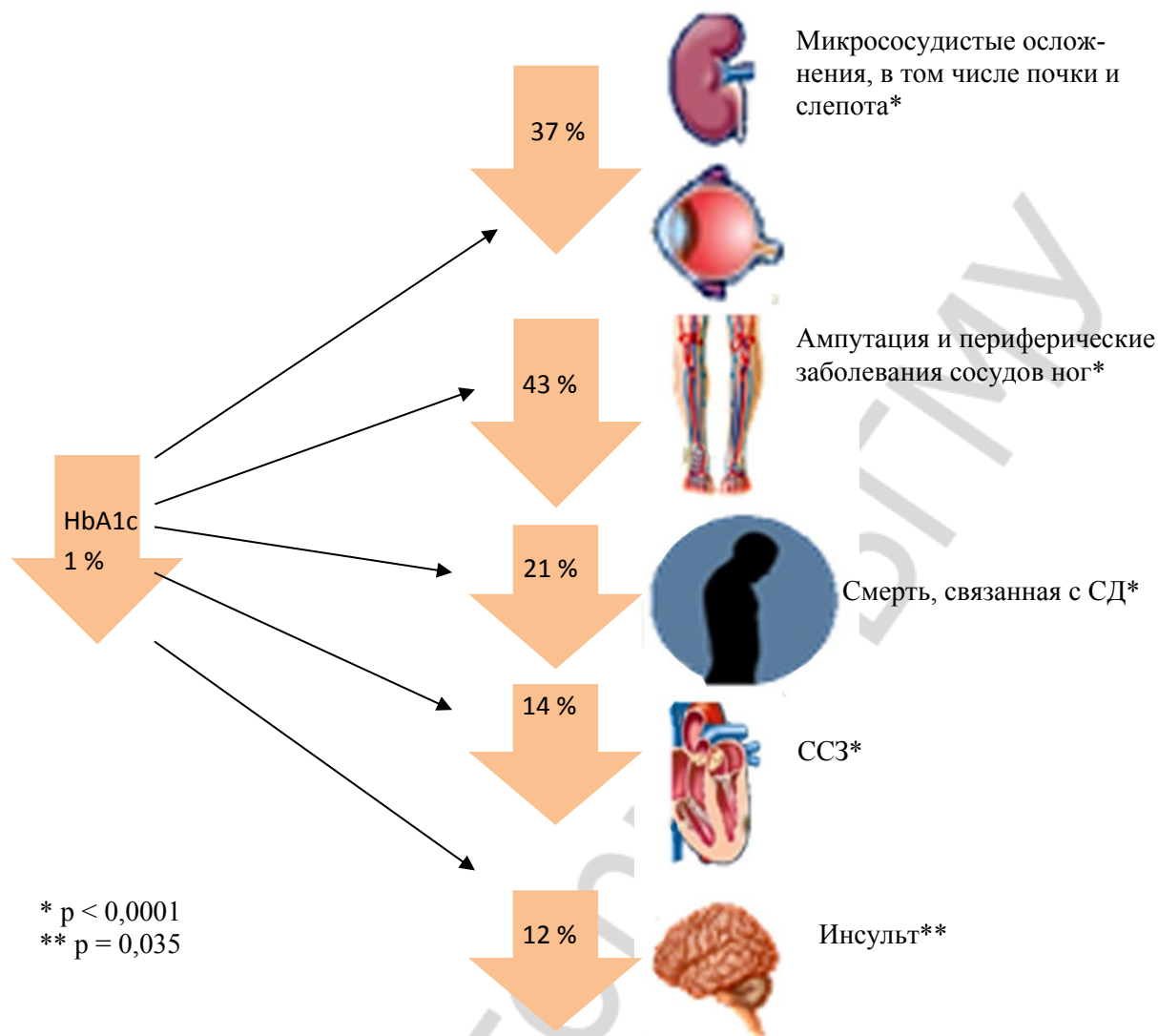


Рис. 2. Снижение уровня HbA1c на 1 % ассоциировано со снижением риска развития осложнений

Согласно национальным протоколам диагностики и лечения пациентов с СД2 в Республике Беларусь (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» от 2 июля 2013 г. № 764) диагноз СД2 может быть установлен:

- при двукратном определении уровня глюкозы в капиллярной крови утром натощак более 6,1 ммоль/л (в плазме — более 7 ммоль/л);
- двукратном определении уровня глюкозы в капиллярной крови (плазме) в течение суток более 11,1 ммоль/л;
- по результатам стандартного теста на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы;
- по уровню HbA1c более 6,5 %.

Такой подход основан на исключении риска лабораторной погрешности и стрессовой гипергликемии. Необходимо помнить, что стандартный тест на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы не должен проводиться при острой (или обострении хронической) интеркуррентной патологии, а также не должно быть ограничения приема углеводов перед проведением исследования.

## **АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Выбор тактики АГТ должен основываться на доказательности ее эффективности, безопасности, оценке ее взаимодействия с другими лекарственными средствами и влиянии на коморбидную патологию.

Оптимальная тактика управления гликемией при СД2 становится все более сложной, что обусловлено расширением арсенала фармакологических средств и необходимостью управления гликемией на основе принципов доказательной медицины.

Повышение гликемии является результатом поступления глюкозы в плазму крови, превышающего ее элиминацию в условиях дефицита инсулина. Гипергликемия натощак напрямую связана с увеличением образования глюкозы в печени, а в постпрандиальном состоянии поддержание гипергликемии является результатом сочетания недостаточного подавления поступления глюкозы, дефекта стимуляции выработки инсулина и его действия по утилизации глюкозы в тканях-мишенях, в основном в скелетных мышцах. При повышении глюкозы в крови выше порогового уровня реабсорбция в канальцах почек не может произойти в полном объеме, в результате чего возникает глюкозурия.

Нарушение функции островковых клеток играет важную роль в развитии СД2. На ранних стадиях заболевания секреция инсулина нормальная или увеличенная, но она не пропорциональна степени снижения чувствительности к инсулину. С течением времени возникает и прогрессирует неадекватный синтез инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы в момент увеличения гликемии. Кроме того  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы увеличивают секрецию глюкагона, что провоцирует повышенное образование глюкозы печенью. Дисфункция островковых клеток не обязательно является необратимой. Улучшение действия инсулина снижает секреторную функцию  $\beta$ -клеток, и любое вмешательство, обеспечивающее снижение гликемии от ограничения поступления углеводов с пищей до бариатрической хирургии в лечении ожирения, может улучшить состояние  $\beta$ -клетки.

Недавно стало известно, что нарушения в системе инкретинов, к которым относятся гормоны кишечника ГПП-1 и ГИП, также влияют на развитие СД2, но остается неясным, являются ли эти изменения первичными или вторичными дефектами. У большинства пациентов с СД2, особенно с ожире-

нием, характерной чертой является резистентность к инсулину в тканях-мишенях (печень, мышцы, жировая ткань, миокард), что приводит к избыточной продукции глюкозы и ее недостаточному использованию. Более того, увеличение поступления жирных кислот в печень обуславливает их окисление и повышение глюконеогенеза, а сам по себе избыток липидов приводит к развитию стеатогепатоза.

Таким образом, современные представления о патогенезе СД2 не ограничиваются только наличием ИР и дисфункции  $\beta$ -клетки. Доказано, что в патогенезе СД2 играют роль (рис. 3):

- снижение секреции инкретинов, в частности ГПП-1 и ГИП;
- избыточная продукция глюкозы печенью;
- избыточная продукция глюкагона;
- нарушение утилизации глюкозы мышцами;
- центральные нарушения, определяющие нарушения метаболизма глюкозы и активация симпатической нервной системы;
- нарушения экскреции глюкозы почками.



Рис. 3. Патогенез сахарного диабета 2-го типа

Действие АГТ направлено на устранение патофизиологических механизмов развития СД2 или изменение физиологических процессов, связанных с аппетитом, поступлением и выведением питательных веществ. Гетероген-

ность СД2 в зависимости от его развития должна быть учтена при определении оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента.

**Гликемические цели.** Целью гликемического контроля является устранение острых осмотических симптомов гипергликемии, достижение стабильного уровня глюкозы в крови в течение долгого времени, предотвращение или замедление развития осложнений диабета без ущерба для качества жизни.

Бесспорно, нормогликемия уменьшает риск развития микроангиопатий, но однозначно говорить о снижении макроангиопатий и сердечно-сосудистых рисков не представляется возможным, поскольку доказано увеличение риска смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с целевым уровнем  $HbA1c \leq 6\%$ . Многочисленными исследованиями доказано, что гипогликемия является фактором негативного сердечно-сосудистого прогноза и значимым предиктором кардиальной смерти.

Гипогликемия вызывает активацию симпатической нервной системы, автономный нейрогликопенический и нейроэндокринный эффекты, которые повышают риск аритмий сердца (аномально удлиненная реполяризация — увеличение QT, нарушения атриовентрикулярной проводимости и желудочковой реполяризации), внезапной смерти, тромбоза (увеличение фактора свертывания VIII, количества и агрегации тромбоцитов), эндотелиальной дисфункции (повышение уровня эндотелина-1, высокоспецифичного С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и -8, активных форм кислорода), повреждения миокарда.

Для лиц с СД2 целевым определен уровень  $HbA1c < 7\%$ . Целевой уровень устанавливается индивидуально с учетом:

- ожидаемой продолжительности жизни;
- выраженности осложнений СД и сопутствующей патологии.

У лиц пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими осложнениями и/или риском гипогликемий допустимо целевое значение  $HbA1c$  в пределах 6,5–8 % (табл. 1).

Таблица 1

**Целевые показатели  $HbA1c$  у различных категорий пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, %**

Тяжелые осложнения и/или риск гипогликемий	Люди молодого возраста	Люди среднего возраста	Люди пожилого возраста и/или планируемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет	< 6,5	< 7	< 7,5
Есть	< 7	< 7,5	< 8

В начале лечения СД2 необходимо учитывать следующее:

1. Лечение проводится в большинстве случаев у пациентов с исходно повышенной массой тела, поэтому желательно, чтобы АГТ способствовала ее снижению, а не увеличению.



2. При целевых уровнях HbA1c, близких к нормальным значениям, возрастают риски гипогликемических реакций и их последствий.

3. Высокий риск сердечно-сосудистой летальности определяет выбор средств АГТ, снижающих выраженность других факторов риска кардиальной патологии (АД, липидный профиль и др.).

Для оценки компенсации СД2 недостаточно определять только уровень HbA1c, так как при значительных колебаниях гликемии от гипогликемии до выраженной гипергликемии возможно определение ложнонормального уровня HbA1c. Идеальной рекомендацией является сопоставление уровня HbA1c и показаний гликемии в течение суток по данным самоконтроля (целевым уровнем глюкозы капиллярной плазмы натощак называется уровень 4,4–7,2 ммоль/л, а постпрандиальный пик не должен превышать 10 ммоль/л).

Наличие различных патогенетических факторов, определяющих развитие СД2, детерминирует разработку многосторонних патогенетических подходов к лечению заболевания. На современном этапе развития диабетологии используются различные препараты, которые могут оказать влияние на выбор индивидуальной стратегии лечения пациента с СД2 (прил.).

Основополагающим документом для выбора АГТ является доклад, составленный Европейской ассоциацией по изучению СД (EASD) и Американской диабетологической ассоциацией (ADA), предлагающий пошаговую АГТ и рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов, на основании которых вырабатываются национальные рекомендации (рис. 4.).



Рис. 4. Алгоритм гликемического контроля

В настоящее время лечение СД2 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» от 2 июля 2013 г. № 764. Выбор тактики лечения стратифицируется в зависимости от исходного уровня компенсации.

В основе лечения СД2 лежит модификация образа жизни, которая заключается в оптимизации питания и увеличении физической активности, что позволит добиться снижения веса и стойкого его сохранения. Необходимо четко разъяснить пациентам пользу употребления продуктов с высоким содержанием клетчатки (овощи, фрукты, цельное зерно и бобовые), нежирных молочных продуктов, свежей рыбы и ограничения продуктов, содержащих рафинированные углеводы (в том числе фруктовые соки, сухофрукты), избыточное количество жира и белка. В настоящее время рекомендуемое количество клетчатки в дневном рационе составляет 14 г на 1000 ккал, что недостижимо без искусственного обогащения рациона. Также ограничивается потребление поваренной соли (2–3 г в сутки) с целью оптимизации профилактики сердечно-сосудистых рисков.

Еще одной важнейшей составляющей модификации образа жизни является повышение физической активности. Стандартная рекомендация — не менее 150 мин в неделю умеренной активности. Рекомендуется среднеинтенсивная аэробная нагрузка (50–70 % от максимальной ЧСС) по меньшей мере 3 дня в неделю с не более чем двухдневным промежутком без физической нагрузки. Всех пациентов следует убедить в необходимости увеличить двигательную активность в повседневной жизни, не проводить более 90 мин без физической нагрузки. Правильное обучение и поддержка пациентов экономически обоснованы и улучшают исход заболевания.

К модификации образа жизни также относятся отказ от курения и получение адекватной психологической помощи.

Несмотря на сложность выполнения всех рекомендаций по изменению образа жизни, в общей группе вновь выявленных пациентов с СД2, при хорошей мотивации и уровнях  $HbA1c < 7,5\%$  можно отложить инициацию лекарственной терапии на 3–6 месяцев. Однако в большинстве случаев обосновано совмещать модификацию образа жизни и фармакотерапию.

Рекомендуя пациенту модификацию образа жизни, необходимо подчеркнуть важность снижения массы тела не только для оптимизации углеводного обмена, но и для увеличения продолжительности жизни.

**Лекарственная терапия.** Согласно современным рекомендациям монотерапия включает рекомендации по здоровому образу жизни и одновременное назначение метформина — препарата класса бигуанидов. Этот подход продиктован результатами исследования LOOK AHEAD, в котором было продемонстрировано, что коррекция образа жизни при СД2 даже при

достижении снижения массы тела не обеспечивает адекватного уменьшения кардиоваскулярных рисков, что может быть достигнуто при использовании метформина. В результате метформин является практически облигатным препаратом для пациента с СД2, что прослеживается во всех международных рекомендациях последнего десятилетия.

**Бигуаниды.** Монотерапию метформином следует начинать при диагностике СД2, если нет противопоказаний. Метформин эффективен и безопасен, недорогой и может снизить риск ССЗ и смерти. Метформин в качестве терапии первой линии оказывает благотворное влияние на HbA1c, вес и сердечно-сосудистую смертность.

Метформин снижает продукцию глюкозы печенью и ИР, повышает активность транспортеров глюкозы и ее поглощение мышцами, снижает плазменную концентрацию свободных жирных кислот, ингибирует всасывание глюкозы в тонкой кишке, активирует фибринолиз и уменьшает агрегационные свойства тромбоцитов посредством снижения ингибитора активатора плазминогена-1. Кроме того, метформин оказывает стимулирующее действие на секрецию ГПП-1.

В настоящее время эффекты метформина выходят за рамки снижения ИР. За более чем 60 лет использования доказаны плеiotропные эффекты метформина, которые включают:

- потенциал, обеспечивающий предупреждение развития СД2 из пре-диабета;
- снижение кардиоваскулярного риска при комплексном использовании с ИТ при СД1;
- снижение риска развития рака различных локализаций и смертности от него;
- уменьшение жировых депозитов в печени при неалкогольной жировой болезни печени;
- пользу при лечении синдрома поликистозных яичников;
- влияние на микробиоту кишечника;
- сохранение когнитивной функции при старении.

Ограничения в использовании метформина заключаются в побочных явлениях в виде диспепсии (тошнота, диарея, метеоризм, боли в животе, металлический привкус во рту), развития молочнокислого ацидоза (особенно при выраженной хронической болезни почек, печени, легких, алкоголизме и др.).

На основании многолетних наблюдений доказано, что долгосрочный прием метформина ассоциирован с развитием дефицита витамина В<sub>12</sub>, поэтому данное лекарственное средство нерационально использовать при недостатке данного витамина.

Кроме того, препарат имеет ограничения использования при наличии хронической болезни почек любой этиологии. Метформин не назначают при

расчетной СКФ менее 45 мл/мин и отменяют при СКФ менее 30 мл/мин. Риск развития лактат-ацидоза при использовании метформина с учетом противопоказаний не превышает показатели, полученные при использовании других сахароснижающих лекарственных средств.

Спорным является назначение метформина пожилым людям и пациентам с сердечной недостаточностью, так как в последние годы появились публикации, опровергающие негативное влияние метформина на риск прогрессии хронической сердечной недостаточности и лактат-ацидоза у пожилых. Безусловно, не рекомендуется использовать препарат при развитии любых острых ситуаций — инфаркта миокарда, после острого нарушения мозгового кровообращения, во время проведения ангиохирургических и вообще хирургических вмешательств. При анализе частоты противопоказаний к назначению метформина определено, что только у 15 % амбулаторных пациентов препарат не должен применяться.

Длительность приема метформина ограничивается только появлением противопоказаний. Данное лекарственное средство может быть использовано в комбинации с другими препаратами.

Рекомендуемый принцип титрации дозы метформина следующий:

- начинать лечение с дозы 500 мг 1–3 раза в сутки во время еды или 850 мг 1 раз в день;
- через 5–7 дней при отсутствии гастроинтестинальных эффектов увеличить дозу до 850 мг или 1000 мг 2 раза в день во время еды;
- при наличии побочных гастроинтестинальных эффектов снизить дозу и попытаться перенести прием лекарственного средства на более позднее время.

Максимально эффективной считают дозу 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в сутки), но часто это может быть и 850 мг 2 раза в сутки. Большие дозы могут быть эффективны, но их использование лимитируется побочными гастроинтестинальными явлениями.

У пациентов с противопоказаниями или непереносимостью метформина необходимо рассмотреть исходный препарат из другого класса. При уровне HbA1c  $\geq 9\%$  необходимо принять решение об инициации двойной комбинированной терапии для более быстрого достижения целевого уровня HbA1c, а при отсутствии достижения целевого уровня HbA1c на двойной терапии в течение 3–6 месяцев рекомендуется переход на тройную терапию (рис. 5).

ИТ назначается в случаях неэффективности таблетированной сахароснижающей терапии, особенно если имеются катаболические признаки (потеря веса, кетоз). Возможность комбинированной ИТ с использованием препаратов пролонгированного и короткого действия должна рассматриваться в случаях, когда уровень глюкозы в крови достигает 16,9 ммоль/л или

HbA1c  $\geq$  10 %, или если у пациента появились симптомы декомпенсации (полиурия или полидипсия).

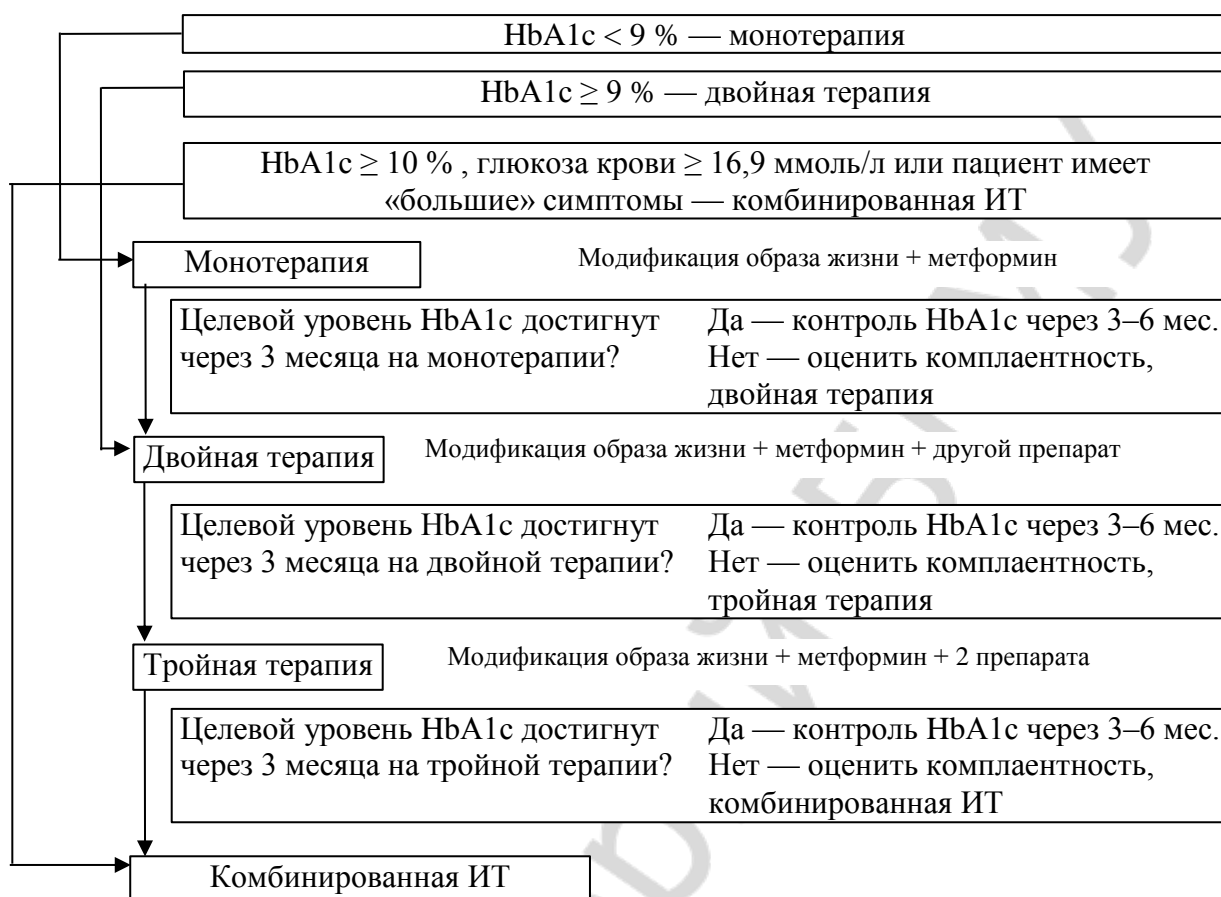


Рис. 5. Сахароснижающая терапия у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа (ADA, 2018)

**Препараты СМ — секретогоги инсулина** — являются одним из самых старых классов антигипергликемических препаратов. Механизм действия препаратов СМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов на поверхности  $\beta$ -клеток. Далее происходит закрытие этих каналов и деполяризация мембраны. Открытие вслед за этим кальциевых каналов обеспечивает поступление кальция внутрь  $\beta$ -клетки и стимуляцию секреции инсулина путем экзоцитоза из секреторных гранул (рис. 6).

Похожие рецепторы имеются и в других тканях, в частности в клетках миокарда, некоторых нейронах мозга. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ИП и вазодилатации, т. е. подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения. Существуют данные о том, что более «старые» препараты СМ (Глибенкламид, Глипизид и Толбутамид) нарушают ИП. Это может служить причиной увеличения риска и худшего прогноза инфаркта миокарда.

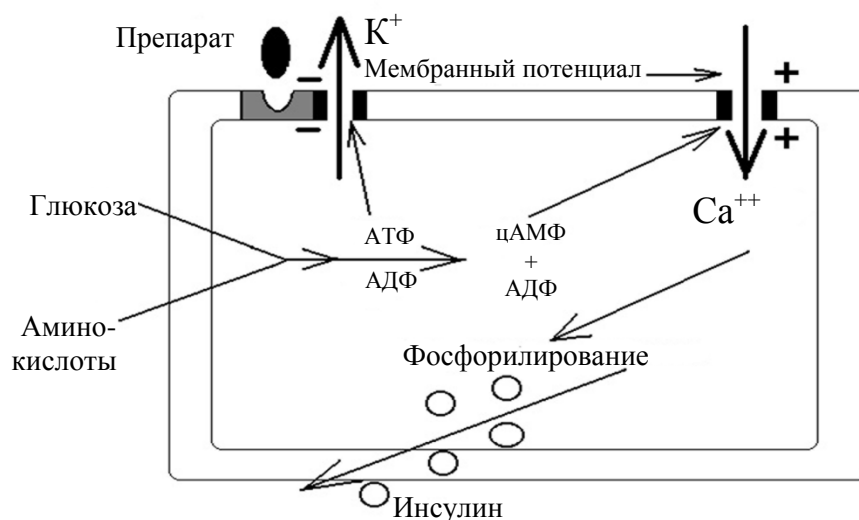


Рис. 6. Схема панкреатического гипогликемического действия препаратов сульфонилмочевины

Препараты СМ не способны стимулировать синтез инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, они лишь содействуют его выделению. При длительном применении данных препаратов прогрессирующе уменьшается содержание инсулина в  $\beta$ -клетках на фоне снижения их секреторной активности, т. е. истощаются запасы эндогенного инсулина, что обуславливает необходимость проведения ИТ для компенсации углеводного обмена (тип диабета при этом не изменяется).

Эффект стимуляции секреции инсулина много лет являлся самым ожидаемым в лечении СД2, однако с пониманием роли ИР в патогенезе СД2 стимулированная гиперинсулинемия перестала быть основной целью в лечении заболевания. Длительный опыт использования препаратов СМ свидетельствует о том, что они эффективны в борьбе с гипергликемией, но вызывают прибавку веса и, что особенно важно, при поддержании целевых уровней глюкозы повышают риск гипогликемических реакций. Кроме того, при их назначении риск развития вторичной недостаточности функции  $\beta$ -клеток выше, чем при приеме препаратов других классов.

Данные большого числа исследований говорят о том, что имеются существенные отличия в действии разных препаратов СМ и более целесообразно оценивать эффективность и безопасность не в целом, а различных препаратов этой группы. Основным побочным эффектом препаратов СМ является развитие гипогликемической реакции, однако риск ее развития существенно отличается у различных препаратов этой группы. Особенно важна ее оценка у лиц старшего возраста, у которых развитие гипогликемии крайне нежелательно, так как она может спровоцировать ухудшение со стороны сердечно-сосудистой системы.

В современных рекомендациях не отдается предпочтение какому-либо препарату СМ, однако бесспорна необходимость использования препаратов с минимальным риском гипогликемии. Этому требованию соответствуют гликлазид, глимепирид и гликвидон (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика препаратов сульфонилмочевины**

Препарат	Начальная доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Особенности применения
Гликлазид модифицированного высвобождения	30	30–120	1	Минимальный риск гипогликемических реакций; может использоваться при нарушении функции почек
Гликвидон	15	30–120	1–3	На 95 % выделяется через кишечник; может использоваться при снижении функции почек; низкий риск гипогликемических реакций
Глибенкламид	2,5–5 (за 30 мин до еды)	5–20	1–2	Максимальный гипогликемизирующий эффект; высокий риск гипогликемических эпизодов
Глибенкламид микронизированный	1,75–3,5 (за 30 мин до еды)	1,75–14	1–2	
Глимепирид	1	1–6,6	1	Низкий риск гипогликемических эпизодов

Препараты СМ традиционно являются наиболее часто назначаемыми в Беларуси оральными антигипергликемическими препаратами после метформина, что обусловлено длительностью их применения в мировой практике и возможностью льготного назначения. В то же время они относятся к препаратам, использование которых влечет повышение риска гипогликемий. Кажущийся низким риск реально выше в 9 раз, чем при использовании метформина! В клинической практике не фиксируются гипогликемии по нескольким причинам. Во-первых, многие пациенты далеки от компенсации, т. е. нормогликемии, поэтому и гипогликемии у них редки. Во-вторых, пациенты не контролируют гликемию многократно в течение дня при оральной АГТ.

Сердечно-сосудистая безопасность препаратов СМ вызывает особенно пристальный интерес, так как сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти больных СД2. Исследования на саркоплазматических К-АТФ-каналах показали, что препараты СМ нового поколения (гликлазид, гликвидон и глимепирид) обладают высоким сродством с панкреатическими рецепторами СМ (SUR1) и меньшим сродством с сердечными и сосудистыми рецепторами (SUR2A и SUR2B), что определяет их безопасность в отношении сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов.

Защитные свойства этих препаратов связывают как с их антиатерогенным, антитромботическим и антиоксидантным эффектами, так и с отсутствием влияния на ИП.

Убедительная доказательная база, примером которой являются крупномасштабные исследования (ADVANCE и ADVANCE ON), указывает на множественные преимущества гликлазида модифицированного высвобождения. За счет высокой обратимости взаимодействия с рецепторами  $\beta$ -клеток препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина, предотвращает развитие избыточной, запоздалой и пролонгированной второй фазы секреторного ответа, снижает риск гипогликемии. Отсутствие избыточной гиперстимуляции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы позволяет избежать их преждевременного истощения, ведущего к утрате эффективности препаратов СМ, а значит отсрочить наступление вторичной сульфониламидорезистентности и необходимость назначения инсулина. Наряду с гипогликемизирующим эффектом гликлазид оказывает значительное положительное действие на гемореологические свойства крови, способствуя снижению частоты развития сосудистых осложнений. Гликлазид уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов, задерживает развитие пристеночного тромбоза, повышает сосудистую фибринолитическую активность, уменьшает оксидативный стресс, нормализует функцию эндотелия. Препарат нормализует проницаемость сосудистой стенки и препятствует развитию микротромбоза и атеросклероза. Гликлазид отличается высокой селективностью по отношению к рецепторам К-АТФ-зависимых каналов  $\beta$ -клеток (в 16 000 раз большее сродство), что позволяет избежать негативных эффектов стимуляции рецепторов СМ сердца и сосудов и обеспечить поддержание естественного защитного механизма ИП у пациентов с ишемической болезнью сердца. Фармакологические особенности гликлазида с модифицированным высвобождением позволяют активно и безопасно применять препарат как у впервые выявленных, социально активных пациентов, так и у пациентов с заболеванием сердца, патологией почек и у лиц пожилого возраста.

Согласно национальным протоколам препараты СМ являются льготными препаратами в Республике Беларусь, что обеспечивает их широкое использование в качестве препаратов, которые могут дополнять лечение метформином или могут быть назначены при наличии противопоказаний для назначения метформина.

**Глиниды (регуляторы прандиальной гликемии).** В настоящее время известно, что развитие макрососудистых осложнений (прежде всего инфаркта миокарда и инсульта) при СД2 обусловлено не только повышением тощачковой гликемии, но и в большей степени постпрандиальной (после еды) гипергликемией. Для нормализации прандиальной гликемии могут быть использованы глиниды (репаглинид, натеглинид), которые стимулируют секрецию инсулина подобно препаратам СМ. Глиниды теоретически имеют



преимущества в сравнении с препаратами СМ, так как обладают более коротким действием и лучше контролируют постпрандиальную гликемию, но к настоящему моменту не опубликовано ни одного крупного долгосрочного исследования, предметом изучения которого были бы эффективность, безопасность глинидов и их влияние на сердечно-сосудистые исходы. Этот класс препаратов предпочтителен для пациентов, которые не соблюдают режим многократного приема пищи.

**ТЗД** — активаторы рецепторов ядерных пероксисомных пролифераторов гамма (PPAR- $\gamma$ ), или синтетические лиганды-сенситайзеры, которые повышают чувствительность к инсулину через изменение транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и в меньшей степени липидов. Применение ТЗД сохраняет остаточную инсулиновую продукцию и повышает транспорт глюкозы и свободных жирных кислот через стенки сосудов в ткань. Доказано, что ТЗД также уменьшают пул висцерального жира при незначительной прибавке массы тела, замедляют снижение функции  $\beta$ -клеток, улучшают показатели липидного профиля, снижают АД и экскрецию белка с мочой, оптимизируют функции эндотелия и активность фибринолиза. Механизм действия ТЗД объясняет низкий риск развития гипогликемий. Эффективность ТЗД может сохраняться в течение более длительного времени, чем таковая при приеме препаратов СМ и метформина.

В настоящее время разрешен к использованию один препарат ТЗД — пиоглитазон, который в одном крупном исследовании PROactive у пациентов с ССЗ обеспечил умеренное снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Его назначают по 15–30 мг в сутки на 1–2 приема.

Наиболее существенными побочными эффектами ТЗД являются: увеличение веса, задержка жидкости, в результате чего появляются отеки и/или сердечная недостаточность у предрасположенных лиц, и повышенный риск переломов костей; также обсуждается повышение риска развития рака мочевого пузыря.

Важным фактором, ограничивающим использование ТЗД, является задержка жидкости, так как это усугубляет прогрессию хронической сердечной недостаточности, риск развития которой при СД2 существенно превышает общепопуляционный.

Показанием к применению ТЗД в качестве монотерапии является СД2 с признаками ИР при неэффективности диеты, режима физических нагрузок и метформина. ТЗД могут быть использованы в комбинированной терапии в случае отсутствия адекватного гликемического контроля. Противопоказаниями к назначению ТЗД являются: прекоматозные и коматозные состояния любой этиологии, повышение активности трансаминаз в 2,5 раза и более, беременность и лактация, наличие выраженной сердечной или легочной недостаточности, отеки, синдром. При хронической болезни почек ТЗД не противопоказаны при любой СКФ.

**Ингибиторы всасывания глюкозы (акарбоза)** — лекарственные средства, оказывающие гипогликемический эффект за счет замедления расщепления полисахаридов и всасывания моносахаридов в кишечнике. Акарбоза — псевдотетрасахарид, ингибитор кишечных ферментов  $\alpha$ -глюкозидаз, который действует в кишечнике, конкурентно связывая  $\alpha$ -глюкозидазы эпителия щеточной каймы кишечных ворсинок и замедляя абсорбцию моносахаридов (сахарозы, мальтозы и изомальтозы). Сродство акарбозы с  $\alpha$ -глюкозидазой приблизительно в 100 раз выше, чем глюкозы с  $\alpha$ -глюкозидазой. Результат замедления всасывания моносахаридов — снижение постпрандиальной гипергликемии и сглаживание суточного гликемического профиля. Снижение интенсивности всасывания моносахаридов приводит к активизации процессов брожения. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы не влияют на содержание сывороточного инсулина или С-пептида.

Продолжительное лечение акарбозой вызывает изменение микробиоты толстой кишки. Данный процесс сопровождается микробной ферментацией углеводов со снижением рН фекальных масс. Кроме того, акарбоза способствует снижению уровня  $\alpha$ -гидроксibuтирата (признанный канцероген) и рН в кишечнике, предотвращает гипераммониемию.

Важно отметить кардиальные эффекты акарбозы. Несмотря на сравнительно небольшое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при использовании акарбозы, в рандомизированном проспективном исследовании STOP-NIDDM в группе пациентов с предиабетом отмечено снижение риска развития АГ, инфаркта миокарда и новых случаев СД.

При приеме акарбозы возможны побочные эффекты в виде метеоризма, дискомфорта в животе, нарушения стула.

Выпускается лекарственное средство в таблетках по 50 и 100 мг (максимальная суточная доза — 200 мг).

Противопоказаниями являются: прекоматозные и коматозные состояния; хронические заболевания кишечника, протекающие с явными нарушениями процесса пищеварения, расстройствами всасывания и пассажа пищи; беременность и лактация; повышение активности печеночных трансаминаз.

В настоящее время препараты этой группы редко рекомендуются для монотерапии СД<sub>2</sub>, но могут использоваться в комплексной терапии.

**Инкретин-ассоциированная терапия** основана на использовании эффекта инкретинов — гормонов, вырабатываемых преимущественно в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время используются агонисты рецептора ГПП-1 и иДПП-4. Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии представлены на рис. 7.

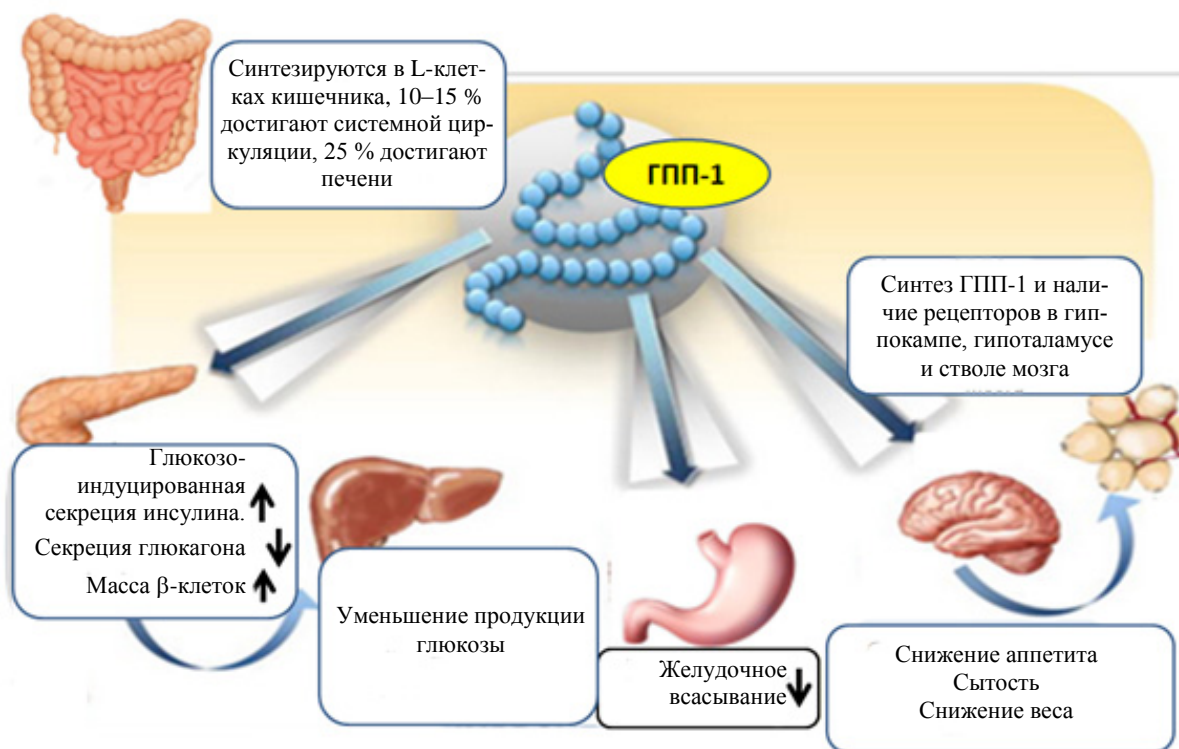


Рис. 7. Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии

**Агонисты рецепторов ГПП-1** являются аналогами нативного пептидного гормона, поэтому вводятся только парентерально (инъекционные препараты). Они оказывают влияние исключительно на рецепторы ГПП-1, локализованные в различных органах и тканях, модулируя эффекты эндогенного ГПП-1: глюкозозависимую секрецию инсулина поджелудочной железой, подавление панкреатической секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и снижение аппетита. Действие препаратов этого класса основано на стимуляции инсулиновой секреции в ответ на поступление пищи через желудочно-кишечный тракт, что выгодно отличает их от препаратов инсулина, так как от пациентов не требуется четкая привязка к приемам пищи.

Поскольку рецепторы ГПП-1 были обнаружены в ядрах гипоталамуса, отвечающих за процесс насыщения, то воздействие на эти рецепторы может влиять на пищевое поведение. Введение агонистов ГПП-1 вызывает уменьшение частоты приемов пищи и воды, что приводит к снижению веса.

В печени ГПП-1 ингибирует глюконеогенез, а в жировой и мышечной тканях способствует усвоению глюкозы. Однако эти эффекты оказывают меньший эффект на снижение гликемии по сравнению с регуляцией секреции инсулина и глюкагона.

Также имеются сведения о том, что активация рецепторов ГПП-1 в почках приводит к мочегонному и натрийуретическому эффекту, снижению альбуминурии, уменьшению гломерулосклероза и фиброза почек.

Основные преимущества агонистов рецепторов ГПП-1: низкий риск гипогликемических эпизодов, снижение массы тела, откладывание инициации ИТ или других видов АГТ и снижение кардиоваскулярных рисков. Агонисты ГПП-1 подавляют апоптоз клеток эндотелия, угнетают деятельность провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1) и нормализуют электрофизиологические характеристики и регуляцию кальция в миокарде, что говорит о возможной кардиопротективной роли этого инкретина.

Наиболее выраженным побочным эффектом является диспепсия (тошнота и рвота), особенно в начале лечения. Остаются опасения относительно повышенного риска развития панкреатита.

Агонисты рецепторов ГПП-1 различаются по продолжительности действия (максимальная продолжительность действия — до недели), переносимости, влиянию на массу тела. Механизмы действия препаратов этой группы одинаковы.

Все лекарственные средства вводятся подкожно 1-2 раза в день или 1 раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча (табл. 3).

Таблица 3

Названия и дозы лекарственных средств группы ГПП-1

Международное название	Коммерческое название	Доза
Лираглутид	Виктоза	0,6–1,8 мг 1–2 раза в день
Лираглутид длительного высвобождения	Саксенда	0,6–3 мг 1 раз в неделю
Эксенатид	Баета	5–10 мкг 2 раза в день
Эксенатид длительного высвобождения	Баета Лонг	2 мг 1 раз в неделю
Ликсизенатид	Ликсумия	10–20 мкг 1 раз в день
Дулаглутид	Трулисити	0,75 или 1,5 мг 1 раз в неделю

Противопоказаниями к назначению данных лекарственных средств являются: беременность, СД1, кетоацидоз, панкреатит, рак поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы в личном или семейном анамнезе, наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии, тяжелое поражение печени, почек.

В Беларуси зарегистрирован лираглутид, который вводится подкожно в дозе 0,6–1,8 мг 1 раз в день.

Несколько исследований (LEADER, SUSTEINE 6) по оценке кардиоваскулярных рисков агонистов рецепторов ГПП-1 продемонстрировали снижение смертности по причине кардиальной патологии и развития сердечной недостаточности, что определяет актуальность использования лекарственных средств этого класса.

Таблетированные **иДПП-4 (глиптины)** повышают концентрацию циркулирующих нативных ГПП-1 и ГИП за счет замедления их разрушения,

т. е. ингибирования фермента дипептидилпептидазы, участвующего в метаболизме ГПП-1. Соответственно, эффекты иДПП-4 и агонистов ГПП-1 аналогичны, но иДПП-4 обладают более слабым антигипергликемическим эффектом, чем агонисты рецепторов ГПП-1. Сравнительные характеристики этих средств отражены в табл. 4.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика агонистов рецепторов ГПП-1 и иДПП-4**

Признак	Агонисты рецепторов ГПП-1	иДПП-4
Форма выпуска	Инъекции	Таблетки
Концентрация ГПП-1	Фармакологическая, супрафизиологическая	Физиологическая
Механизм действия	ГПП-1	ГПП-1 и ГИП
Секреция инсулина	+++	++
Секреция глюкагона	++	+
Опорожнение желудка	Замедляется	–
Изменение веса	Снижается	Не изменяется
Масса $\beta$ -клеток	Возрастает	Возрастает
Снижение HbA <sub>1c</sub> , %	От –1 до 1,5–2	От –0,5 до 1
Потенциальная иммуногенность	Да	Нет
Диспепсия	Да	Нет
Гипогликемии	Нет	Нет

В отличие от агонистов рецепторов ГПП-1, иДПП-4 не снижают массу тела, предотвращают ее увеличение, не вызывают гипогликемий. Они не противопоказаны при прогрессирующем снижении функции почек и имеют минимальные ограничения в применении при нарушении функции печени, что позволяет широко их использовать при коморбидной патологии, в том числе у пожилых людей.

В современных рекомендациях международных экспертов препаратам инкретин-ассоциированной терапии отдается предпочтение перед препаратами СМ. Они могут быть назначены в виде монотерапии, в качестве второго и даже третьего антигипергликемического агента. Как уже указывалось, вероятность гипогликемий, ассоциированная с повышением риска сердечно-сосудистой смертности, минимальна при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 и иДПП-4. Завершенные крупные многоцентровые рандомизированные исследования (EXAMINE, TECOS, ELIXA и др.) подтвердили отсутствие повышения кардиоваскулярных рисков при использовании инкретин-ассоциированной терапии.

Более чем 20-летний опыт использования иДПП-4 позволил сделать заключение, что этот класс лекарственных средств потенциально не только обладает антигипергликемической активностью, но и оказывает целый ряд положительных эффектов, таких как ренопротекция, ретинопротекция, гепатопротекция, ускорение заживления ран и др.

На отечественном рынке зарегистрированы ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин (см. прил.).

Основные преимущества лекарственных средств этого класса следующие:

- снижение уровня гликемии и HbA1c;
- низкий риск гипогликемических эпизодов;
- отсутствие негативного влияния на кардиальный прогноз;
- возможность использования при коморбидной патологии;
- хорошая переносимость;
- возможность использования в комбинации с другими антигликемическими средствами.

Различия среди глиптинов касаются их химического строения, способности ингибировать иДПП-4, длительности действия, метаболизма и элиминации (табл. 5).

Таблица 5

**Основные характеристики различных иДПП-4**

Признак	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин
Доза	1 раз в сутки 100 мг	2 раза в сутки по 50 мг	1 раз в сутки 5 мг
Метаболизм	С образованием неактивных метаболитов	Гидролиз с образованием неактивных метаболитов	Метаболизируется незначительная часть с образованием одного метаболита, не обладающего активностью
Экскреция	79 % с калом и 21 % с мочой	85 % с калом и 15 % с мочой	95 % с калом и 5 % с мочой

Как видно из приведенных данных, при снижении СКФ и возможности использования любого иДПП-4 только линаглиптин не нуждается в коррекции дозы, что объясняется его преимущественным выведением с калом, т. е. минуя почки.

Противопоказания к назначению иДПП-4: СД1, диабетический кетоацидоз, беременность, период лактации, возраст до 18 лет, хронический панкреатит, повышенная чувствительность к лекарственному средству.

Все глиптины доступны в виде фиксированных комбинированных препаратов с метформином, что снижает количество необходимых в течение суток таблеток и оптимизирует приверженность к лечению.

**Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2**, или глифлозины, в настоящее время занимают значимое место в перечне альтернативных средств АГТ. Механизм их действия обусловлен изменением реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки (рис. 8).

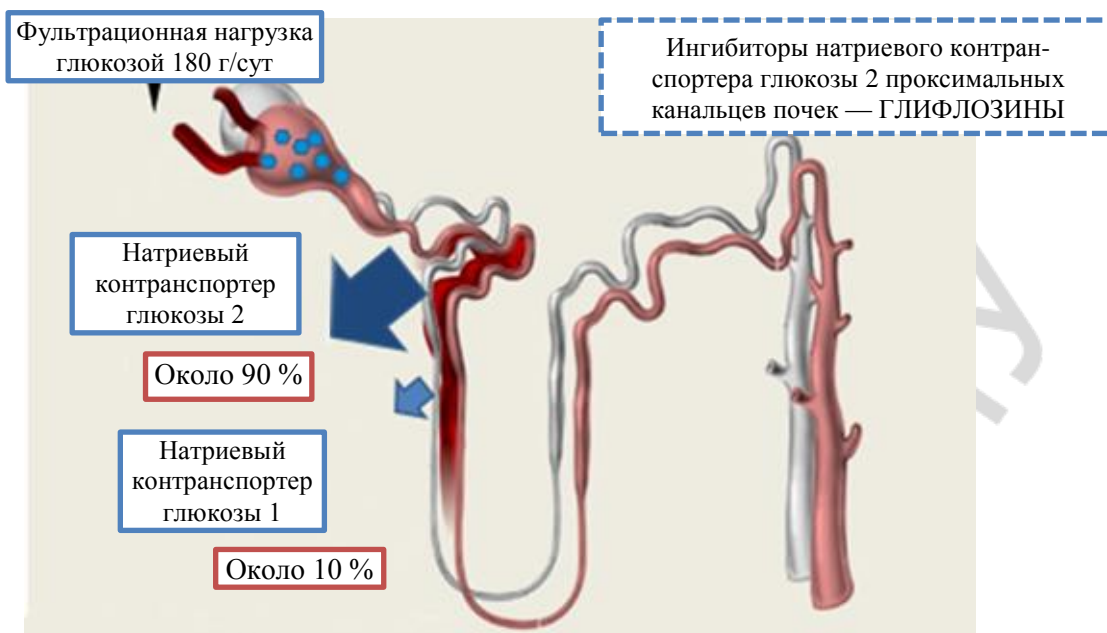


Рис. 8. Реабсорбция глюкозы в почках

Согласно современным представлениям почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы посредством ее реабсорбции из первичной мочи. Транспорт глюкозы в почках происходит в сопряжении с натрием, и в этом задействованы специфические транспортные белки, так называемые натрий-глюкозные котранспортеры 1-го и 2-го типа. Преимущественно натрий-глюкозный котранспортер-2 локализуется в первых 2 сегментах (S1 и S2) проксимальных канальцев почек. Благодаря своей высокой пропускной способности он способствует реабсорбции около 90 % глюкозы из первичной мочи. Его ингибирование сопровождается значительным увеличением глюкозурии и снижением пула глюкозы крови не зависимо от секреции инсулина, уменьшением глюкозотоксичности, повышением чувствительности к инсулину.

В настоящее время существует несколько лекарственных средств этого класса: канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, эмпаглифлозин (используется в Беларуси).

Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов: низкий риск гипогликемий, снижение массы тела и, что наиболее значимо, снижение риска сердечно-сосудистых «катастроф», что доказано в многоцентровом рандомизированном исследовании EMPA-REG с использованием эмпаглифлозина. Исследование CVD-REAL продемонстрировало меньшую частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и снижение общей смертности в течение 4 лет у пациентов, принимающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 по сравнению с аналогичными пациентами, которым недавно были назначены противодиабетические средства других классов.

В начале клинического применения натрий-глюкозного котранспортера-2 исследователями допускалось, что данный класс средств будет нега-

тивно влиять на функцию почек. Однако исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение развития нарушения функции почек на 39 %, уменьшения частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38 %, снижение частоты случаев удвоения уровня сыровоточного креатинина на 46 %, снижение частоты начала заместительной почечной терапии на 55 %.

При применении глифлозинов главный побочный эффект — повышение риска урогенитальных инфекций и кандидозов, особенно у женщин. Кроме того, одним из побочных эффектов является кетоацидоз, особенно при использовании низкоуглеводной диеты.

Эти препараты противопоказаны: при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, СД1, диабетическом кетоацидозе, редких наследственных нарушениях (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), почечной недостаточности при СКФ < 45 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> (в связи с неэффективностью), при беременности и в период грудного вскармливания, в возрасте старше 85 лет, в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1 и у детей до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

**Инсулин.** ИТ в настоящее время рассматривается как неизбежный исход в лечении СД2, поэтому основные проблемы обусловлены не решением вопроса о ее необходимости, а определением сроков ее инициации, так как несвоевременное начало ИТ приведет к снижению функции β-клеток.

Инициировать ИТ при СД2 следует в тех случаях, когда исчерпаны возможности перечисленных выше лекарственных средств и не достигается целевой уровень гликемии и HbA1c. Считается, что ИТ показана при HbA1c > 10 %, появлении симптомов гипергликемии, длительности СД2 более 5–7 лет или наличии противопоказаний к использованию оральных агентов АГТ.

Большинство пациентов не желают начинать ИТ, но согласно современным рекомендациям все пациенты с СД2 при установлении такого диагноза должны быть информированы о неизбежности ИТ при неэффективности других методов лечения.

Наиболее удобно начинать с комбинированной терапии, состоящей из одной инъекции базального инсулина перед ночным сном в сочетании с одним или двумя другими оральными антигипергликемическими средствами или агонистами рецепторов ГПП-1. Такая терапия создает относительно равномерный профиль инсулинемии и позволяет контролировать гликемию в основном за счет подавления продукции глюкозы в печени между приемами пищи и во время сна. Далее при недостижении целевого HbA1c необходимо добавление инсулина короткого действия перед едой.

В качестве базального может использоваться инсулин средней продолжительности действия (инсулин НПХ) или длительного действия (ана-



логи инсулина — гларгин или детемир). Гларгин и детемир значительно реже, чем инсулин средней продолжительности действия, вызывают гипогликемии, в том числе и ночные, но их стоимость гораздо выше.

Целью назначения инсулина короткого действия является уменьшение постпрандиальной гипергликемии. Рекомендуются введение инсулина короткого действия или аналога ультракороткого действия перед приемом пищи, богатой углеводами. Важно индивидуализировать лечение с учетом особенностей питания и физической активности пациента, данных гликемического профиля по результатам самоконтроля. Необходимо учитывать не только ожидаемые сахароснижающие эффекты, но и удобство режима введения инсулина. Обязательно нужно обучить пациента правилам самоконтроля гликемии, хранения препаратов инсулина, технике инъекций инсулина, распознаванию и купированию гипогликемий, поведению при возникновении острого заболевания.

Возможно, более удобным, но менее адаптированным к питанию является использование «смешанных» инсулинов — фиксированной комбинации инсулина средней продолжительности действия с инсулином короткого действия или аналогом ультракороткого действия. Традиционно их вводят дважды в день, утром и перед ужином. Такая схема лечения может привести, с одной стороны, к более выраженному снижению HbA<sub>1c</sub>, с другой стороны — к более частым гипогликемиям и более выраженному набору веса. Из недостатков также стоит отметить невозможность титрации по отдельности короткого и длинного инсулинов. Эта стратегия менее гибкая, но может использоваться пациентами при регулярном и достаточно однообразном питании и необходимости упрощения режима ИТ.

Ключевые положения результатов исследований ИТ при СД<sub>2</sub> включают следующее:

- назначение любого препарата инсулина позволяет снизить гликемию и HbA<sub>1c</sub>;
- ИТ может привести к увеличению веса;
- повышение дозы инсулина и агрессивность тактики титрования увеличивает риск гипогликемий.

**Комбинированная терапия.** Известно, что функция  $\beta$ -клеток ухудшается со скоростью примерно 5 % в год от момента установления диагноза. Это объясняет снижение эффективности монотерапии, доказанное в исследованиях. Таким образом, с целью сохранения контроля гликемии и предупреждения развития осложнений диабета необходимо постоянное усиление АГТ и применение комбинированной терапии. Следует понимать, что определение двойной и тройной терапии подразумевает возможность комбинаций препаратов различных классов. Принципы составления комбинаций основаны на выборе препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза СД<sub>2</sub>. Метформин, ТЗД, ингибиторы альфа-глюкозидаз можно комбинировать с любым агентом АГТ. Существующие ограничения распространяются на совместное использование

препаратов СМ и глинидов. Также противопоказано совместное использование агентов инкретин-ассоциированной терапии — агонистов рецепторов ГПП-1 и иДПП-4. Нет ограничений при использовании комбинаций с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2.

Отдельно следует рассмотреть комбинацию АГТ с ИТ. Комбинация метформина с базальным инсулином позволяет пациентам меньше набирать вес. Сочетание ИТ с лекарственными средствами, усиливающими секрецию инсулина, не ведет к дальнейшему снижению HbA<sub>1c</sub>, усугубляет риск развития гипогликемии и нарастание массы тела. Продолжение использования секретогогов после назначения базального инсулина может минимизировать ухудшение гликемического контроля, но их применения следует избегать при назначении прандиального инсулина. Доза ТЗД должна быть уменьшена или препарат должен быть отменен при появлении отеков или чрезмерной прибавке в весе. При этом у пациентов с выраженной ИР ИТ может использоваться в комбинации с инкретин-ассоциированной терапией.

В то же время надо понимать, что пациент с СД2, кроме АГТ, как правило, должен получать антигипертензивные препараты, статины и/или фибраты, ацетилсалициловую кислоту и др. Данный факт определяет осторожное назначение более двух антигипергликемических агентов (не включая препараты инсулина).

**Стратегия выбора антигипергликемической терапии.** В мировой диабетологии достигнут консенсус в выборе тактики АГТ между Американской диабетологической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета, который регулярно обновляется. Международные рекомендации являются основой для выработки национальных стандартов, разрабатываемых с учетом особенностей обеспечения пациентов. Национальные протоколы Республики Беларусь построены на потенциальной возможности использования различных антигипергликемических средств.

Как указывалось выше, стратегия выбора моно- или комбинированной АГТ определяются исходным уровнем HbA<sub>1c</sub>. Стартовать с монотерапии рекомендуют при HbA<sub>1c</sub> < 9 %. Рекомендация по коррекции образа жизни должна дополняться назначением метформина или, при наличии противопоказаний, альтернативного лекарственного средства — препараты СМ, глиниды, ингибиторы альфа-гликозидаз, ТЗД, иДПП-4, агонисты рецептора ГПП-1 или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, иДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2). При ожирении и АГ предпочтительны агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД. При индексе массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> и наличии осложнений рекомендуется интенсификация терапевтического подхода, направленного на нормализацию

массы тела, вплоть до бариатрической хирургии. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $> 0,5\%$  за 6 месяцев наблюдения.

При исходном HbA1c  $> 9\%$  обосновывается старт с комбинации 2 препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (иДПП-4, агонисты рецептора ГПП-1, препараты СМ, глиниды или ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2). Эффективным считается темп снижения HbA1c  $> 1\%$  за 6 месяцев наблюдения.

При выборе препарата его стоимость зачастую играет немаловажную роль. В условиях ограниченности ресурсов следует отдать предпочтение более дешевому лекарственному средству. Однако необходимо учитывать не только фактическую стоимость препарата, но и вероятность увеличения/уменьшения побочных эффектов и микро-/макровазкулярных осложнений при применении того или иного препарата.

В случае если HbA1c около  $9\%$ , но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта — комбинации 3 сахароснижающих препаратов, включая базальный инсулин, но без использования инсулина короткого действия, а при наличии симптоматики инициируется интенсивная ИТ. При использовании тройной комбинации важно подбирать препараты с комплементарными механизмами действия, учитывать и обсуждать с пациентом преимущества и возможные побочные эффекты всех составляющих лечение препаратов.

Пациентам с высоким уровнем HbA1c ( $> 10\%$ ) рекомендуется ИТ, поскольку обычно это пациенты с длительным «стажем» диабета и значимым дефектом секреции инсулина. ИТ при СД2 показана:

- при впервые выявленном СД2, уровне HbA1c  $> 10\%$  и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;
- отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;
- наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов или нежелании пациента использовать нельготируемые препараты;
- кетоацидозе, необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных заболеваниях и обострениях хронических, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на ИТ).

Эффективность АГТ зависит от комплаентности пациента, поэтому выбор препаратов должен базироваться не только на основании фармакологических свойств препарата, но и на оценке длительности СД, наличии осложнений и коморбидной патологии, риске гипогликемических эпизодов,

удобстве приема препарата и его стоимости. Тактика АГТ должна быть индивидуальна с учетом вышеперечисленных фактов, тогда лечение СД2 обеспечит долгосрочную компенсацию, что позволит предупредить развитие сосудистых осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни с СД2. Обязательным компонентом лечения СД2 является самоконтроль, включающий мониторинг массы тела, АД и уровня гликемии. До инициации ИТ контролировать уровень гликемии индивидуальным глюкометром, калиброванным по плазме, рекомендуется до 7–10 раз в неделю, но обязательно в разное время суток (натощак, через 2 часа после еды и перед сном). Частоту проведения самоконтроля рекомендуется увеличить при появлении острого или обострении хронического заболевания; изменении в терапии; появлении эпизодов гипогликемии; стрессе; изменении в питании и физических нагрузках; ухудшении значений HbA1c. Целевые уровни глюкозы при проведении самоконтроля натощак должны составлять 4,4–7,2 ммоль/л, после еды — менее 10 ммоль/л.

В то же время комплексное ведение пациента с СД2 включает коррекцию всех факторов кардиоваскулярного риска, включающих наряду с массой тела и гипергликемией АГ, дислипидемию и назначение антитромбоцитарных препаратов.

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

АГ — устойчивый уровень АД 140/90 мм рт. ст.; является распространенным сопутствующим заболеванием при СД1 и СД2 и основным фактором риска для развития и прогрессирования не только микрососудистых осложнений, но и кардиоваскулярных заболеваний. При СД1 АГ часто является результатом развивающейся диабетической нефропатии, в то время как при СД2 АГ ассоциирована с другими кардиометаболическими факторами риска.

Для уточнения оптимальных показателей АД у пациентов с СД по результатам метаанализов, основанных на результатах крупных метаисследований (ACCORD, ADVANCE, HOT, SPRINT), были стратифицированы «безопасные» уровни АД по среднему базовому АД, достигнутому в группе вмешательства (или интенсивного лечения). Результаты свидетельствуют, что антигипертензивная терапия оказывается полезной, когда среднее исходное АД составляет < 140/90 мм рт. ст. без преимуществ достижения АД < 130/80 мм рт. ст., особенно по риску развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний и хронической сердечной недостаточности.

Течение АГ при СД имеет свои особенности:

– сочетание АГ с поражением органов-мишеней, осложняющим течение патологического процесса (микроальбуминурия, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, гипертрофия левого желудочка, нарушение функции сердца, сниженная эластичность и увеличенная жесткость сосудов вследствие проградентного развития атеросклероза);

– сочетание с другими факторами риска развития и прогрессии сердечно-сосудистой патологии: ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, эндотелиальной дисфункцией и др.;

– гиперинсулинемия и ИР, характерные для СД2, способствуют активизации симпатического тонуса;

– частое нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного его снижения в ночные часы (нон-дипперы);

– при СД чаще регистрируется склонность к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной невропатии и затрудняет выбор терапии;

– частота регистрации изолированной систолической АГ превышает значения общей популяции;

– высокая частота выявления натрий-объемзависимого характера АГ.

В итоге в настоящее время определены целевые уровни АД при лечении АГ:

– для большинства пациентов с СД и АГ систолическое АД < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД < 90 мм рт. ст.;

– более низкое целевое АД, такое как 130/80 мм рт. ст., рекомендуется отдельным лицам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, если это достижение целевого АД не требует чрезмерных лечебных мероприятий;

– у беременных женщин с СД и хронической АГ АД составляет 120–160/80–105 мм рт. ст.

Первоочередными рекомендациями при установлении АГ является ограничение потребления соли (менее < 2 мг в сутки), снижение массы тела, отказ от курения, аэробные физические нагрузки по 30–40 мин 3–4 раза в неделю, ограничение потребления алкоголя (30 г в сутки для мужчин и 15 г в сутки для женщин в пересчете на спирт).

Далее должен быть рассмотрен алгоритм инициации антигипертензивной терапии. Классы антигипертензивных лекарственных средств приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Классы антигипертензивных лекарственных средств, используемых при сахарном диабете**

<b>Основные</b>	<b>Альтернативные</b>
иАПФ	$\alpha$ -адреноблокаторы
БРА-2	Препараты центрального действия: агонисты $\alpha$ -2-рецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов
Диуретики, тиазидные или тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики, антагонисты рецептора альдостерона	
Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые и недигидропиридиновые	Прямые ингибиторы ренина
$\beta$ -адреноблокаторы	–

В то же время, не смотря на потенциал использования различных классов антигипертензивных препаратов, алгоритм, основанный на доказательной базе исследований, выполненных на пациентах с СД, выделяет преимущества использования иАПФ, БРА, диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, которые продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых «катастроф» у пациентов с СД. Пациентам с подтвержденным АД > 140/90 мм рт. ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию для достижения целевого АД. Очевидно, что иАПФ или БРА являются препаратами первой линии для лечения АГ при СД и альбуминурии (соотношение альбумина мочи к креатинину составляет 300 мг/г или 30–299 мг/г).

Краткое обоснование использования иАПФ и БРА в качестве препаратов первой линии при СД основано на их способности снижать активность РААС, снижая тем самым активность ключевого фермента, ответственного за образование ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, стимулирующего секрецию альдостерона и пролиферацию гладкомышечных клеток. Традиционно известно, что эти классы препаратов обеспечивают не только снижение АД за счет действия на сосудистую стенку, но и уменьшение риска:

- сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда;
- осложнений у пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации;
- повторного инсульта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт;
- развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка;
- внутриклубочковой гипертензии, что приводит к антипротеинурическому эффекту (снижение микроальбуминурии и макроальбуминурии) даже в условиях нормотензии;
- развития новых случаев СД2 за счет уменьшения степени выраженности ИР.

При СД доказано повышение активности АПФ у пациентов с СД, что играет важную роль в развитии сосудистых осложнений. В последние годы получены доказательства существования не только системной, но и локальных РААС в различных органах и тканях, в том числе в тканях глаза. Активация АПФ сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в сетчатке, что в свою очередь индуцирует продукцию ряда ростовых факторов (фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов) и является одной из причин гибели перicyтов сосудов сетчатки, приводит к прогрессированию диабетической ретинопатии. При-

веденные факты позволяют сделать вывод о наличии ретинопротективного эффекта от иАПФ и БРА, подтвержденного в ряде исследований.

В качестве препарата иАПФ может быть использован лизиноприл, эффективность которого доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EUCLID, проведенном на пациентах с СД. По результатам исследования продемонстрировано устранение гиперфльтрации вследствие расширения выносящей артериолы клубочка, определяющее снижение микроальбуминурии и риска ретинопатии (рис. 9).

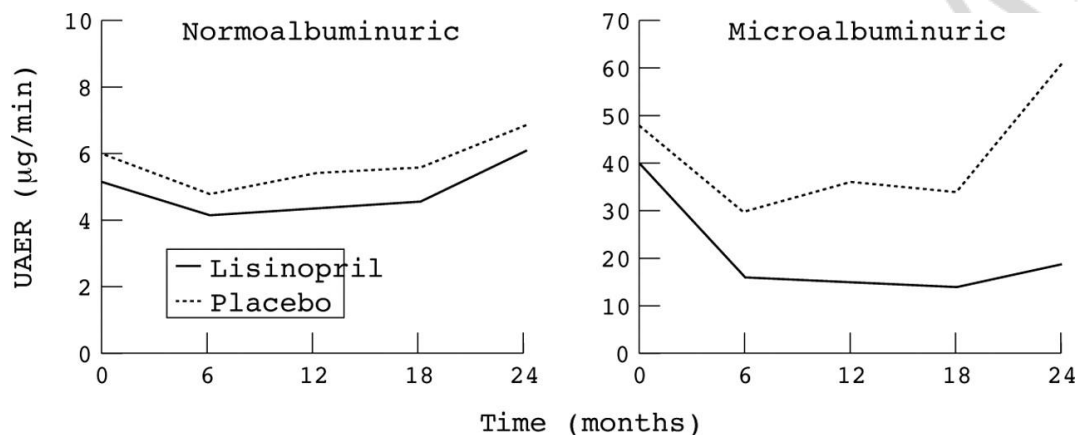
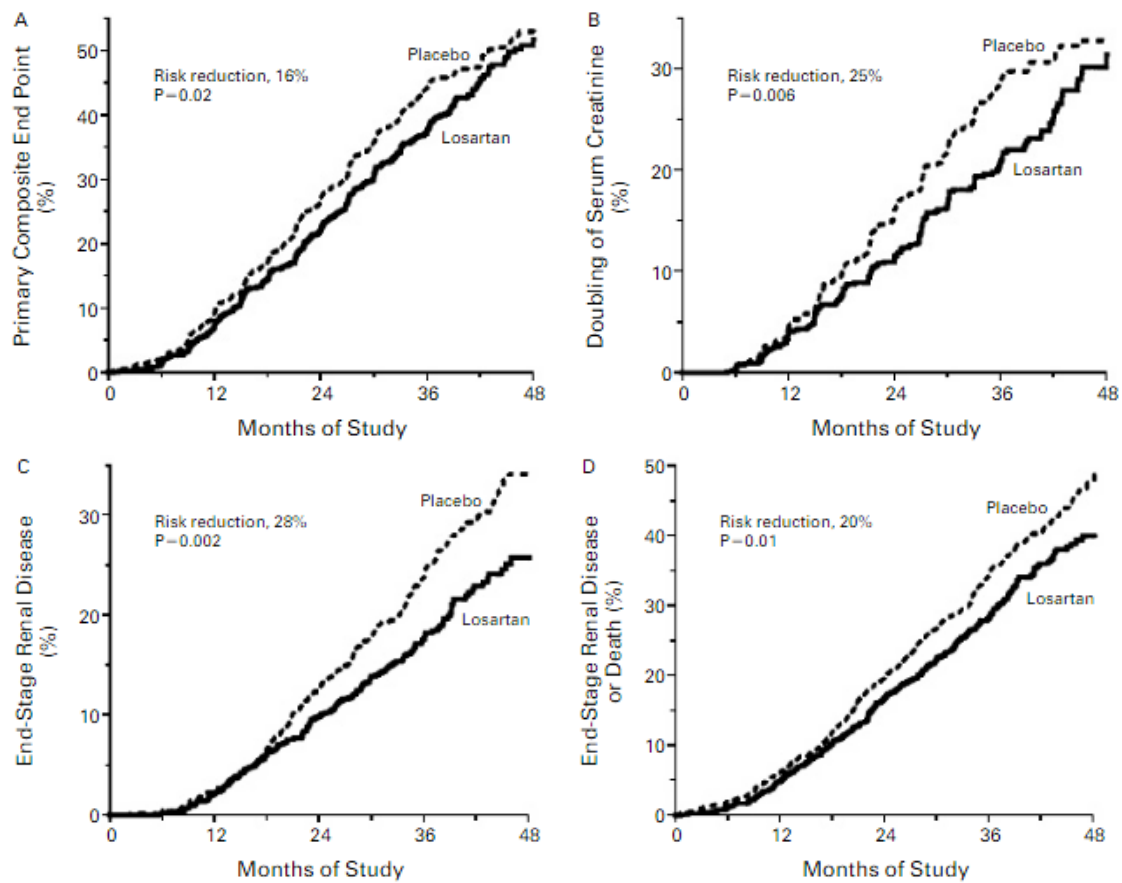


Рис. 9. Снижение микроальбуминурии на фоне приема лизиноприла

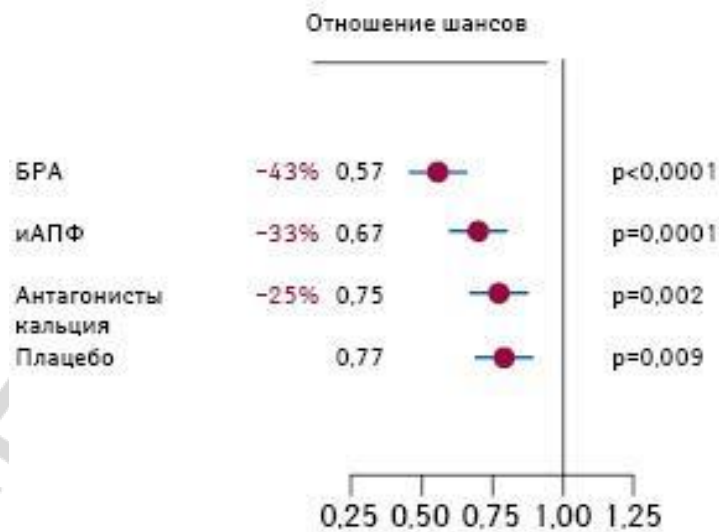
Широко используемым представителем БРА является лозартан. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RENAAL, проведенном на 1513 пациентах с СД, осложненной нефропатией, продемонстрировано:

- снижение первичной конечной точки на 16 %, снижение риска развития терминальной стадии хронической болезни почек на 28 % (рис. 10);
- снижение риска первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32 % ( $p = 0,005$ );
- снижение уровня протеинурии в среднем на 34,3 % ( $p < 0,001$ );
- замедление ухудшения почечной функции на 18 % ( $p = 0,01$ ) и ухудшения СКФ на 15,2 % ( $p = 0,01$ ).

Важным аспектом потенциального использования иАПФ и БРА является их влияние на углеводный обмен, в частности на снижение ИР и снижение риска развития СД2. Рекомендации по предотвращению развития СД у пациентов с АГ основываются на данных классического метаанализа W. J. Elliott, P. M. Meyer (2007). Частота развития СД2 с АГ была на 43 и 33 % ниже при применении БРА и иАПФ соответственно по сравнению с терапией диуретиками. Препараты антагонистов кальция снижали частоту развития СД2 у этих пациентов на 25 % (рис. 10).



143 153 участника, 48 групп,  
22 исследования\*



\*В качестве стандарта сравнения рассматривали диуретики.

Рис. 10. Результаты исследования RENAAL



Комбинация иАПФ и БРА является противопоказанной в связи с риском гиперкалиемии, синкопальных состояний или острого повреждения почек. У пациентов, которые получают лечение иАПФ, БРА или диуретиками, необходимо мониторировать уровень креатинина сыворотки или расчетной СКФ и сывороточный уровень калия.

Применение  $\alpha$ -блокаторов, препаратов центрального действия, ингибиторов ренина, антагонистов рецепторов альдостерона обосновано при недостижении целевых уровней АД или наличии побочных эффектов. С точки зрения эндокринолога, назначение антагонистов рецепторов альдостерона абсолютно обоснованно, так как они могут быть использованы в связи с высокой вероятностью наличия компонента вторичного гиперальдостеронизма при резистентной к терапии АГ.

И наконец важно понимать, что множество исследований свидетельствуют о том, что при СД развивается АГ, резистентная к использованию одного антигипертензивного препарата, что базируется на полифакторности патогенеза и характеризуется особенностями АГ при СД и обосновывает целесообразность назначения комбинированных препаратов (комбинация иАПФ или БРА с диуретиком или антагонистом кальция), что обеспечивает оптимизацию комплаентности и достижения терапевтического эффекта.

Обоснование целесообразности комбинированной терапии базируется на многочисленных доказательствах, полученных в проспективных многоцентровых исследованиях, проведенных при СД:

– UKPDS — три и более препарата понадобились 31 и 27 % пациентов в группах с начальным назначением атенолола и каптоприла соответственно для достижения АД < 144/82 мм рт. ст.;

– INSIGHT — необходимость использования двух и трех препаратов составила 38,4 и 6,6 % против 27,6 и 3,1 %;

– LIFE — число пациентов, нуждающихся в комбинированной гипотензивной терапии составило 92 %;

– STOP-Hypertension — 66 %, ALLHAT — 62 %, HOT — 74 % пациентов нуждались в комбинированной терапии.

Приоритетной для стартовой терапии является комбинация БРА (или иАПФ) + антагонист кальция или диуретик. Эффективность этой комбинации сравнивали в исследовании ACCOMPLISH у 6946 пациентов пожилого возраста с АГ и СД при длительной терапии. Применение комбинации блокатор РААС + амлодипин приводило к снижению частоты сердечно-сосудистых «катастроф» и сердечно-сосудистой смертности на 21 % по сравнению с комбинацией блокатор РААС + диуретик (рис. 11).

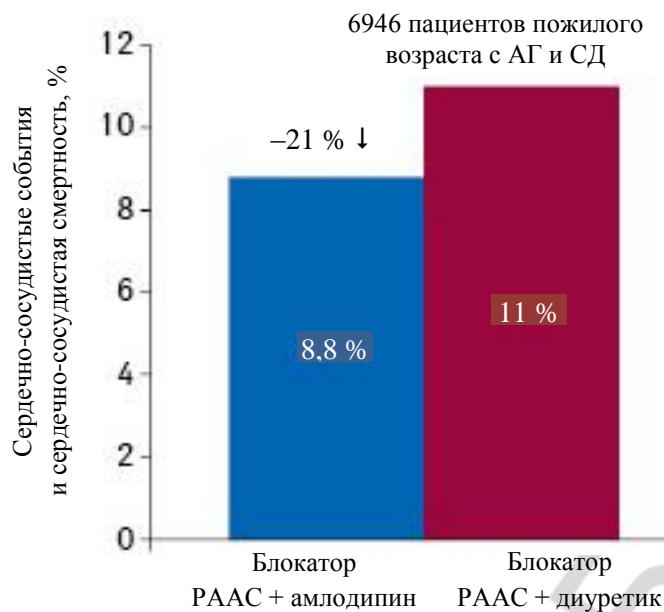


Рис. 11. Сравнение комбинации блокатора РААС и амлодипина или гидрохлортиазида

Достижение указанных целевых значений, приведенных выше, требует усилий не только врачей, но и пациентов. Пациенты должны быть готовы следовать назначениям, часто посещать врача, постоянно принимать несколько лекарственных средств, контролировать уровень гликемии и АД в амбулаторных условиях, чему, несомненно, должны способствовать «школы» для пациентов с СД и АГ и перекрестное обучение пациентов одним и тем же принципам и навыкам.

## ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Как известно, наличие СД определяет высокий кардиоваскулярный риск с момента установления диагноза независимо от наличия или отсутствия других факторов риска.

Традиционно для оценки кардиоваскулярного риска используется шкала SCORE, разработанная для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет. Как известно, наличие СД определяет высокий кардиоваскулярный риск с момента установления диагноза независимо от наличия или отсутствия других факторов риска.

Для СД2 наиболее характерна так называемая атерогенная триада: повышение уровня ТГ, ЛПНП и снижение ЛПВП. При этом ЛПНП за счет повышенной плотности своих частиц становятся крайне опасными в отношении атерогенеза, особенно на фоне гипертриглицеридемии.

С позиций диabetолога важность представляет факт выявления максимальной достоверности ассоциации дислипидемии и ССЗ при проведении последовательного анализа факторов риска в группе пациентов (n = 2693) в UKPDS. Как видно из приведенных результатов, достоверность взаимосвя-

зи летальности от сердечно-сосудистой патологии и HbA1c, курения и АГ оказалась ниже, чем от ЛПНП и ЛПВП (рис. 12).

**Поступательный отбор факторов риска (n = 2693) по отношению к первому сердечно-сосудистому событию**

	P
1. Холестерин ЛПНП	< 0,0001
2. Холестерин ЛПВП	0,0001
3. HbA1c	0,0022
4. Систолическое АД	0,0065
5. Курение	0,056

Рис. 12. Важность дислипидемии при сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с сахарным диабетом

Анализ рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATR III) в редакции, предложенной в 2004 г., и рекомендаций Американской диабетологической ассоциации (ADA) свидетельствует о выделении пациентов с СД в группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и необходимости комплексной интенсивной терапии с назначением гипогликемизирующих, гипотензивных и гиполипидемических лекарственных средств.

СД2 часто сочетается с другими заболеваниями, что в совокупности усиливает атерогенез. К таким заболеваниям относятся: ревматические, хроническая болезнь почек, генетически детерминированные дислипидемии (с клиническими проявлениями в виде ксантом, ксантелазм, ранней роговичной дугой (< 45 лет).

Патогенез дислипидемии при СД многофакторный. На фоне ИР повышается выброс свободных жирных кислот печенью, усиливается образование ТГ, повышается секреция ЛПОНП. ТГ, транспортируемые ЛПОНП, обмениваются на эфиры холестерина, транспортируемые ЛПВП, за счет действия транспортных белков холестериновых эфиров. Это приводит к повышению количества атерогенных, обогащенных холестерином ЛПОНП и обогащенных ТГ, но лишенных ЛПВП частиц. Обогащенные ТГ ЛПВП далее подвергаются гидролизу липазами печени или липопротеинлипазами. Обмен липидами между частицами объясняет повышение концентрации ЛПНП.

Еще один механизм, снижающий концентрацию ЛПВП, — это отсутствие усиленной продукции апо-А-I на фоне ИР.

Третий патогенетический механизм дислипидемии при СД — это повышенная продукция воспалительных цитокинов, в особенности ФНО- $\alpha$ , которые усиливают ИР и одновременно снижают образование апо-А-I и ЛПВП и повышают активность ферментов, усиливающих гипертриглицеридемию.

Комбинация повышенного уровня ТГ и снижения ЛПВП может встречаться и при семейных и спорадических формах дислипидемии. Провести дифференциальную диагностику этих фенотипически похожих состояний позволяет определение в плазме крови соотношения апоВ-100 к апо-А-I.

Исследование липидограммы и уровня ТГ следует проводить натощак, так как после еды уровень холестерина ЛПВП может быть выше, что значительно снижает расчетные риски ССЗ.

Нельзя сказать однозначно, что определение апоВ является более достоверным маркером ССЗ при СД, чем ЛПВП или ЛПНП, так как данные по различным исследованиям противоречивы. Целевые значения липидограммы и ТГ представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Целевые уровни показателей липидного обмена при сахарном диабете**

Показатели	Целевые значения, ммоль/л	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛПНП	< 2,5*	
Для лиц с ССЗ и/или хронической болезнью почек стадии С3а и более	< 1,8	
Холестерин ЛПВП	> 1	> 1,3
ТГ	< 1,7	

\* Снижение холестерина ЛПНП на 50 % и более от исходного уровня при недостижении целевого показателя.

Ввиду того, что доказана ассоциация между отсутствием надлежащего гликемического контроля и развитием дислипидемии, первое и основное в ее лечении — это коррекция АГТ и, соответственно, снижение уровня гликемии. Одной из целей лечения СД2 является нормализация постпрандиальной гипергликемии, которая часто сопровождается постпрандиальной гиперлипидемией, и в совокупности это носит название «постпрандиальный дисметаболизм».

**Коррекция массы тела.** Метаболизм и глюкозы, и липидов тесно взаимосвязан. Любые изменения обмена глюкозы, обусловленные диетой с высоким содержанием углеводов, также приведут к изменению концентрации ТГ. Снизить вредное воздействие углеводов можно путем замены легкоусвояемых углеводов на углеводы, содержащие в большом объеме клетчатку. Чем медленнее усваиваются углеводы, что обусловлено их структурой, тем меньше они повышают уровень ТГ. Поэтому определение гликемического индекса может способствовать выбору более верных продуктов.

Снижение массы тела также позитивно сказывается на дислипидемии. Достигнуть эффекта снижения массы тела можно снижением количества в продуктах энергетически богатых продуктов питания, а именно снизив калорийность на 300–500 ккал/сут. Помимо диеты также следует включать физические нагрузки умеренной интенсивности. Потребление насыщенных жиров должно составлять < 10 % от общей суточной калорийности, в дальнейшем должно быть снижено до 7 % в случае гиперхолестеринемии. Потребление жиров в объеме 35 % от суточной калорийности ассоциировано с потреблением в общем как насыщенных, так и полиненасыщенных жиров. В то же время низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного потребления витамина Е и незаменимых жирных кислот, что может привести к нежелательным изменениям ЛПВП.

**Статины.** Согласно рекомендациям, совместно разработанным ESC и EASD, целевыми значениями липидного профиля у пациентов с СД являются:

- холестерин  $\leq 4,5$  ммоль/л;
- холестерин ЛПНП  $\leq 1,8$  ммоль/л;
- холестерин ЛПВП для мужчин  $> 1$  ммоль/л, для женщин  $> 1,2$  ммоль/л;
- ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л;
- соотношение холестерина к холестерину ЛПВП  $< 3$ .

При наличии ССЗ лечение статинами должно быть инициировано независимо от исходных значений ЛПНП, при этом целевые значения должны быть менее 1,8–2 ммоль/л. Также не стоит откладывать терапию статинами и в случае отсутствия ССЗ, если холестерин ЛПНП  $> 3,5$  ммоль/л. При этом цель лечения — снизить ЛПНП на 30–40 % от исходных значений.

Что же касается пациентов с СД1, то, учитывая повышение кардиоваскулярного риска с увеличением возраста, рекомендовано начинать лечение статинами в возрасте старше 40 лет.

Назначение статинов следует рассматривать у пациентов с СД1 при наличии факторов риска ССЗ, а именно:

- нефропатия;
- АГ;
- ретинопатия;
- гиперхолестеринемия;
- отсутствие целевых значений по гликемическому контролю;
- семейный анамнез по ССЗ;
- признаки метаболического синдрома.

При уровне ТГ  $> 2$  ммоль/л после достижения целевых значений холестерина ЛПНП лечение статинами следует продолжать и даже увеличить их дозу. При недостижении целевых значений ТГ следует рассмотреть возможность добавления к лечению фибратов, эзетемиба или никотиновой кислоты.

Статины назначаются пациентам с СД длительно без перерывов в приеме. Дозы препаратов увеличиваются до максимально допустимых для достижения целевых значений липидограммы. Выбор конкретного статина определяется не только его активностью в отношении ЛПНП, а также дополнительными эффектами. Так, на фоне максимальных доз аторвастатина отмечено повышение уровня HbA1c, а прием розувастатина ассоциирован с улучшением постпрандиальной реактивности мелких сосудов.

Установлено, что на фоне приема статинов повышается риск развития дисгликемии и СД2. В метаанализе, включавшем 91 140 участников, относительный риск был повышен на 9 % по сравнению с группой, получавшей плацебо. Абсолютный риск был увеличен на 0,2 %. Также отмечено клинически незначительное повышение уровня HbA1c. Риск повышается с использованием статинов в более высоких дозах, а также у лиц старшей возрастной группы при наличии других факторов риска (избыточная масса тела, ИР). Абсолютное снижение риска ССЗ у пациентов с высоким риском преобладает над вероятным нежелательным явлением небольшого повышения риска СД.

**Фибраты.** В исследованиях FIELD и ACCORD, где фенофибрат был добавлен к терапии статинами для коррекции уровня ТГ, подтвержден положительный эффект у пациентов с СД2. В исследовании ACCORD проведен анализ эффективности двойной терапии фибратами и статинами, однако положительный эффект не доказан.

В общем на фоне добавления к статинам фибратов отмечено увеличение частоты развития нежелательных и побочных эффектов (миопатия, повышение уровня печеночных ферментов). В исследовании FIELD отмечено небольшое, но статистически достоверное повышение частоты панкреатитов и легочной эмболии, что согласуется с другими исследованиями фибратов и лимитирует их использование.

Как класс фибраты различаются по своей силе модулировать атерогенный липидный профиль путем одновременного снижения уровня ТГ (до 50 %) и повышения уровня ЛПВП (до 10–15 % в краткосрочных исследованиях). Однако повышение уровня ЛПВП в меньшей степени выражено у пациентов с СД2, что частично можно объяснить относительным сродством с PPARs, особенно к PPAR- $\alpha$ .

**Омега-3 жирные кислоты.** Одним из подходов в коррекции гиперлипидемии является добавление к статинам омега-3 жирных кислот. Положительные результаты были получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROMANTIC. У пациентов со стойкой гипертриглицеридемией на фоне лечения статинами добавление омега-3 жирных кислот к розувастатину привело к достоверно значимому снижению ТГ и холестерина по сравнению с терапией только розувастатином. Схематично последовательность выбора гиполипидемической терапии представлена на рис. 13.

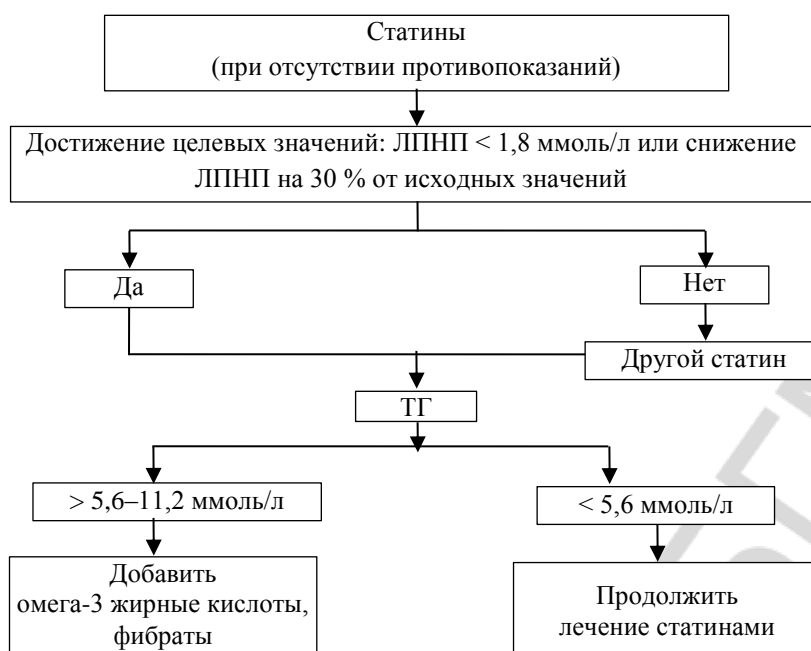


Рис. 13. Последовательность действий при выборе гиполипидемической терапии

**Селективные ингибиторы абсорбции холестерина.** Применение селективных ингибиторов абсорбции холестерина (эзетимиба) возможно при непереносимости статинов. Положительные эффекты комбинации эзетимиба и статинов в отношении снижения летальности от ССЗ доказаны у пациентов с аортальным стенозом и хронической болезнью почек. Однако отсутствуют убедительные данные о том, что эзетимиб снижает кардиоваскулярные риски или замедляет атерогенез у пациентов с СД.

**Секвестранты желчных кислот.** Ранее секвестранты желчных кислот применялись в качестве терапии второй линии при высоких значениях ЛПНП, однако ряд исследований подтвердил, что на фоне приема препаратов этой группы повышается уровень ТГ. Наиболее предпочтительным препаратом данной группы является колесевелам. На фоне его приема отмечаются менее выраженные nežелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследовании GLOWS добавление колесевелама к лечению метформином и/или препаратами группы СМ привело к снижению холестерина ЛПНП на 11,7 %, а HbA1c — на 0,5 %. Однако такие побочные эффекты, как холелитиаз, диспепсические явления являются, ограничением к их широкому применению.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мохорт, Т. В. Клиническая эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. Минск : Выш. шк., 2015. 523 с. : ил.
2. Мохорт, Т. В. Тактика выбора антигипергликемической терапии : метод. пособие для врачей / Т. В. Мохорт. Минск : Ковчег, 2016. 37 с.
3. Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] : приказ Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 2 июля 2013 г. № 764 / Мин-во здравоохранения Респ. Беларусь. Режим доступа : <https://www.minzdrav.gov.by>. Дата доступа : 14.08.2018.
4. American diabetes association «Standards of medical care in diabetes» // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. P. 86–104.
5. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / E. Silvio [et al.] // Diabetologia. 2015. № 3 (58). P. 429–442.
6. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes / E. Ferrannini [et al.] // Eur. Heart J. 2015. № 36 (34). P. 2288–2296.
7. Valentine, V. The role of the kidney and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in diabetes management / V. Valentine // Clinical Diabetes. 2012. № 30 (4). P. 151–155.
8. UKPDS Group / I. M. Stratton [et al.] // Diabetes Res. 1990. № 13. P. 1–11.
9. Sjølie, A. K. The diabetic retinopathy candesartan trials (DIRECT) programme / A. K. Sjølie. JRAAS. 2001. № 2. P. 58.
10. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes / N. Chaturvedi [et al.] // Lancet. 1998. № 351. P. 28–31.
11. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system / C. J. Moravski [et al.] // Hypertension. 2000. № 36 (6). P. 1099–1104.
12. The EUCLID study group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus / N. Chaturvedi [et al.] // Lancet. 1997. № 349 (9068). P. 1787–1792.
13. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project / R. M. Conroy [et al.] // Eur. Heart J. 2003. № 24. P. 987–1003.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) / De Backer G. [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2003. № 10 (4). P. 1–10.
15. RENAAL study investigators effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner [et al.] // NEJM. 2001. № 345 (12). P. 861–869.
16. Elliott, W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a network metaanalysis / W. J. Elliott, P. M. Meyer // Lancet. 2007. № 369 (9557). P. 201–217.
17. ACCOMPLISH trial investigators (2008) benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008. № 359 (23). P. 2417–2428.
18. A metaanalysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk / A. D. Sniderman [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2011. № 4 (3). P. 337–345.



19. *Chegade, J. M.* A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus / J. M. Chegade, A. D. Mooradian // *Drugs*. 2000. № 60. P. 95–113.
20. *Bell, D. S.* Postprandial dysmetabolism : the missing link between diabetes and cardiovascular events / D. S. Bell, J. H. O’Keefe, P. Jellinger // *Endocr. Pract.* 2008. № 14. P. 112–124.
21. *Statin* therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients : a network meta-analysis / Y. Cui [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018. № 43 (4). P. 1–15.
22. *Effect* on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors : metaanalysis of randomised controlled trials including 117 411 patients / D. Keene [et al.] // *BMJ*. 2014 . № 349. P. 4379.
23. *Safety* considerations with fibrate therapy / M. H. Davidson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2007. № 99 (6A). P. 3–18.
24. *ACCORD* study group effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus / H. N. Ginsberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2010. № 362. P. 1563–1574.

Антигипергликемические препараты

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
Бигуаниды	Метформин	Активирует АМФ-киназу	Снижение продукции глюкозы печенью	Большой опыт применения. Не влияет на массу тела. Низкий риск гипогликемии. Снижение частоты сердечно-сосудистых «кастастроф»	Желудочно-кишечный дискомфорт. Риск лактат-ацидоза (редко). Дефицит витамина В <sub>12</sub> . Противопоказания: хроническая болезнь почек, ацидоз, гипоксия, дегидратация и др. (увеличение риска лактат-ацидоза)	Низкая
Препараты СМ	Второе поколение: – глибенкламид; – гликлазид; – гликвидон; – глимепирид	Закрывают калиевые АТФ-каналы на мембране β-клеток	Увеличение секреции инсулина	Большой опыт применения. Снижение риска развития микроваскулярных осложнений	Риск гипогликемии. Прибавка массы тела. Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности. Быстрое развитие резистентности	Низкая
Глиниды (регуляторы прандиальной гликемии)	Репаглинид; натеглинид	Закрывают калиевые АТФ-каналы на мембране β-клеток	Увеличение секреции инсулина	Снижение постпрандиальной гликемии. Удобно дозировать (можно использовать у лиц с нерегулярным режимом питания)	Риск гипогликемии. Прибавка массы тела. Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности. Частый прием (кратно количеству приемов пищи)	Высокая
ТЗД	Пиоглитазон	Активирует ядерный транскрипционный фактор PPAR-γ	Увеличение чувствительности к инсулину	Низкий риск гипогликемии. Эффективность сохраняется в течение длительного времени. Увеличение ЛПВП. Снижение ТГ	Прибавка массы тела. Периферические отеки/сердечная недостаточность. Увеличение риска переломов костей. Возможное увеличение риска рака мочевого пузыря	Высокая

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
Ингибиторы всасывания глюкозы ( $\alpha$ -глюкозидазы)	Акарбоза; миглитол; воглибоза	Ингибируют интестинальную $\alpha$ -глюкозидазу	Замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике	Низкий риск гипогликемии. Снижение постпрандиальной гликемии. Возможное снижение частоты сердечно-сосудистых «катастроф». Нет системных эффектов	В целом небольшой эффект на HbA1c. Желудочно-кишечные побочные эффекты. Необходимость частого приема препарата	Варирует
ИДПП-4 (глиптины)	Ситаглиптин; видаглиптин; саксаглиптин; линаглиптин; алоглиптин	Повышают постпрандиальную активность инкретинов (ГПП-1, ГИП), ингибируя активность ДПП-4	Увеличение глюкозависимой секреции инсулина. Снижение секреции глюкагона	Низкий риск гипогликемии. Хорошая переносимость	В целом небольшой эффект на снижение HbA1c. Крапивница/отек Квинке. Возможен панкреатит	Высокая
Агонисты рецепторов ГПП-1	Экзенатид; экзенатид длительного высвобождения; лираглутид; лираглутид длительного высвобождения	Активируют рецепторы ГПП-1	Увеличение глюкозависимой секреции инсулина. Снижение глюкозозависимой секреции глюкагона. Замедление опорожнения желудка. Увеличение чувства насыщения	Низкий риск гипогликемии. Снижение веса. Возможна потенциальная способность улучшения массы/функции $\beta$ -клеток. Возможны кардиоваскулярные протективные эффекты	Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота/рвота). Возможен риск острого панкреатита. С-клеточная гиперплазия/медулярный рак щитовидной железы у животных. Инъекционная форма. Необходимость обучения пациента	Высокая

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (глифлазины)	Эмпаглифлозин; канаглифлозин; дапаглифлозин; ипраглифлозин	Ингибируют рецепторы натрия-глюкозного котранспортера 2-го типа в почечных канальцах	Инсулиннезависимое снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Увеличение экскреции глюкозы с мочой	Низкий риск гипогликемии. Снижение веса. Снижение риска сердечно-сосудистых «катастроф»	Генитальные микотические инфекции. Риск инфекций мочевыводящих путей. Риск гипотензии. Риск гиповолемии	Высокая
Инсулин	Человеческий: – средней продолжительности действия (Протамин, Протафан, Генсулин Н, Инсуман Базал и др.); – короткого действия (Моноинсулин, Актрапид, Генсулин Р, Инсуман Рапид и др.). Аналоги инсулина: – ультракороткого действия (Лизпро, Аспарт, Глулизин); – пролонгированного действия (Гларгин, Демир)	Активируют рецепторы инсулина	Улучшение утилизации глюкозы. Снижение продукции глюкозы печенью	Универсальная эффективность. Теоретически нелимитированная эффективность. Снижение риска микрососудистых осложнений	Риск гипогликемии. Прибавка массы тела. Возможны митогенные эффекты. Инъекционная форма. Необходимость обучения пациента	Варирует

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Распространенность и подходы к диагностике сахарного диабета в Республике Беларусь .....	3
Антигипергликемическая терапия .....	6
Антигипертензивная терапия .....	28
Лечение дислипидемии .....	34
Список использованной литературы .....	40
Приложение .....	42

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Учебное издание

**Мохорт** Татьяна Вячеславовна  
**Шишко** Елена Ивановна  
**Мохорт** Елена Геннадьевна и др.

# **СОВРЕМЕННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Редактор А. В. Лесив  
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 01.04.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,54. Тираж 60 экз. Заказ 196.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ

Репозиторий БГМУ