

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**СОВРЕМЕННАЯ  
АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.379-008.64-085(075.8)

ББК 54.15я73

C56

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 21.06.2017 г., протокол № 10

**А в т о р ы:** д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт;  
канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; канд. мед. наук, доц. И. К. Билодид; д-р мед. наук,  
проф. А. П. Шепелькевич

**Р е ц е н з е н т ы:** канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии Белорусско-  
го государственного медицинского университета Н. Д. Таганович; канд. мед. наук, доц.  
каф. внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии Гомельского государственного  
медицинского университета О. Н. Василькова

**Современная антигипергликемическая терапия сахарного диабета 2-го типа :**  
C56 учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт [и др.]. – Минск : БГМУ, 2017. – 28 с.

ISBN 978-985-567-878-7.

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

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

УДК 616.379-008.64-085(075.8)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-567-878-7

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2017

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГТ — антигипергликемическая терапия  
ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный пептид  
ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид-1  
иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
ИТ — инсулинотерапия  
СД2 — сахарный диабет 2-го типа  
СМ — сульфонилмочевина  
ТЗД — тиазолидиндионы

## ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Повышение гликемии является результатом поступления глюкозы в плазму крови и отсутствия ее элиминации в условиях дефицита инсулина. Гипергликемия натощак напрямую связана с увеличением образования глюкозы в печени, а постпрандиальная гипергликемия обусловлена сочетанием 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 процесс реабсорбции в канальцах почек не может произойти в полном объеме, в результате чего возникает глюкозурия.

Нарушение функции островковых клеток играет важную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа (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 — глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), также влияют на развитие СД2, но остается неясным, являются ли эти изменения первичными или вторичными дефектами. У большинства пациентов с СД2, особенно с ожирением, 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 способствует развитию стеатогепатоза [1].

Таким образом, современные представления о патогенезе СД2 не ограничиваются наличием инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клетки. Доказано, что в патогенезе СД2 играют роль (рис. 1):

- 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.

Антигипергликемическая терапия (АГТ) направлена на устранение патофизиологических механизмов развития СД2 или изменение физиологических процессов, связанных с аппетитом, поступлением и выведением питательных веществ. Гетерогенность СД2 в зависимости от его развития должна быть учтена при определении оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента [2, 3] (рис. 1).

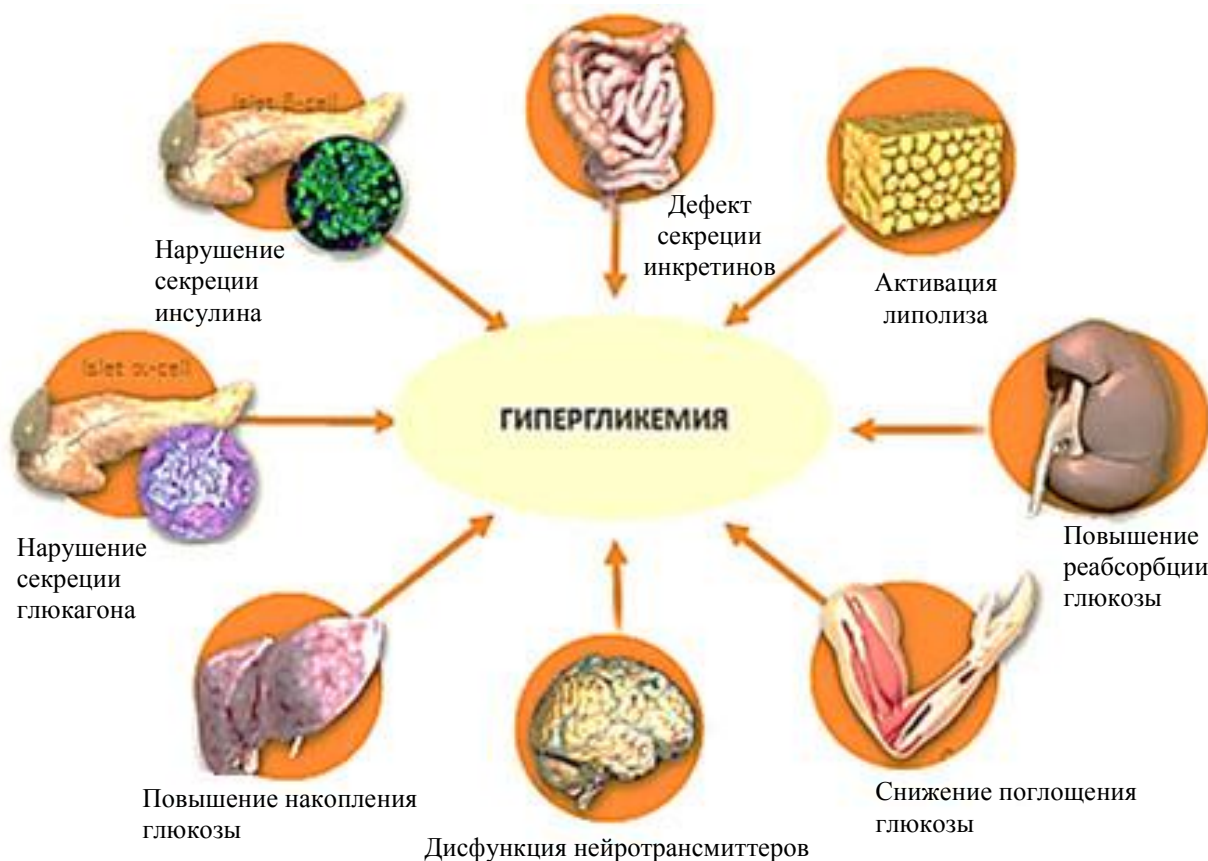


Рис. 1. Патогенез сахарного диабета 2-го типа

## ДИАГНОСТИКА

Прежде чем говорить о АГТ, следует уточнить **критерии диагностики СД2**. В настоящее время рекомендуется:

1) тестировать всех взрослых с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> старше 45 лет (тест повторять 1 раз в 3 года);

2) тестировать лиц с дополнительными факторами риска, включающими:

- отсутствие физической активности;
- наличие СД у родственников первой степени родства;
- рождение ребенка с массой тела более 4000 г или диагностированный гестационный СД;

- артериальную гипертензию ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.) или лечение артериальной гипертензии;

- холестерин липопротеинов высокой плотности  $< 0,9$  ммоль/л или триглицеридов  $> 2,82$  ммоль/л;

- наличие синдрома поликистозных яичников;

- НвА1с более 5,7 %, нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак;

- наличие других состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (выраженное ожирение, черный акантоз и др.) и сердечно-сосудистой патологией.

Согласно национальным протоколам диагностики и лечения пациентов с СД2 в Республике Беларусь (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013 г. «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях»), диагноз СД2 может быть установлен:

- при 2-кратном определении уровня глюкозы в капиллярной крови утром натощак более 6,1 ммоль/л (в плазме более 7 ммоль/л);

- при 2-кратном 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: натощак  $\geq 6,1$  ( $\geq 7$  плазма) и через 2 часа после приема 75 г глюкозы  $> 11,1$  ммоль/л;

- по уровню гликозилированного гемоглобина (НвА1с) более 6,5 % дважды.

Такой подход основан на исключении риска лабораторной погрешности и стрессовой гипергликемии. Правила проведения стандартного теста на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы исключают возможность его проведения при острой (или обострении хронической) интеркуррентной патологии, способной вызвать гипергликемию, а также чрезмерном употреблении углеводов перед исследованием.

## 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.

Индивидуальный подход к определению гликемических целей в лечении основан на оценке возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, выявлении тяжелых хронических осложнений и сопутствующей патологии, а также оценке потенциального риска развития тяжелых гипогликемий.

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  $HbA_{1c} \leq 6\%$ . 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 общей популяции лиц с СД2 целевым определен уровень  $HbA_{1c} < 7\%$ . 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  $HbA_{1c}$  в пределах 6,5–8%. Рекомендуемые значения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Целевые показатели  $HbA_{1c}$  у различных категорий пациентов с СД2, %

Тяжелые осложнения и/или риск гипогликемий	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст 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:

– лечение проводится в большинстве случаев у пациентов с исходно повышенной массой тела, поэтому желательно, чтобы АГТ способствовала ее снижению, а не увеличению;

– при целевых уровнях НвА1с, близких к нормальным значениям, возрастают риски гипогликемических реакций и их последствий;

– высокий риск кардиоваскулярной летальности определяет выбор средств АГТ, снижающих выраженность других факторов риска кардиальной патологии (артериальное давление, липидный профиль и др.).

Для оценки компенсации СД2 недостаточно определять только уровень НвА1с, т. к. при значительных колебаниях гликемии от гипогликемии до выраженной гипергликемии возможно определение «ложнонормального» уровня НвА1с. Идеальной рекомендацией является сопоставление уровня НвА1с и показаний гликемии в течение суток по данным самоконтроля (целевым уровнем глюкозы капиллярной плазмы натоцак 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.).

## **АЛГОРИТМЫ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Основополагающими документами для выбора АГТ являются консенсус, принятый Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетологической ассоциацией (ADA), предлагающий пошаговую АГТ, и рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов, на основании которых вырабатываются национальные рекомендации [6, 7]. В настоящее время лечение СД2 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013 г. «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» [5]. Выбор тактики лечения стратифицируется в зависимости от исходного уровня компенсации.

Основное правило выбора тактики АГТ заключается в том, что гликемические цели и лечение, направленные на понижение уровней глюкозы, должны быть индивидуализированы в соответствии с характеристиками пациента. Главная цель лечения — максимальное сокращение сердечно-сосудистого риска.

## МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Изменение образа жизни должно заключаться 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 14 г на 1000 ккал, что недостижимо без искусственного обогащения рациона. Также ограничивается потребление поваренной соли (2–3 г в сутки) с целью 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 мес. 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

**Бигуаниды.** Препаратом первого выбора в большинстве случаев является *метформин*. Он снижает продукцию глюкозы печенью и инсулинорезистентность, 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.

Использование метформина не приводит к прибавке веса пациента, не повышает риск развития гипогликемии. Препарат дешев, он способствует



благоприятному сердечно-сосудистому прогнозу, в частности снижению риска инфарктов миокарда и смертности, что позволяет считать его «золотым стандартом» в лечении СД2. Также прием метформина приводит к снижению риска возникновения рака различных локализаций и смертности от него.

Ограничения в использовании метформина включают побочные явления 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.). Данное лекарственное средство невозможно использовать при дефиците витамина В<sub>12</sub>, терминальных стадиях хронической болезни почек (при СКФ < 30 мл/мин). Исследования последних лет подтверждают крайне низкий риск развития лактатацидоза при использовании метформина.

Спорным является назначение метформина пожилым людям и пациентам с сердечной недостаточностью. Не рекомендуется использовать препарат после ангиохирургических 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 перед едой;
- при наличии побочных гастроинтестинальных эффектов снизить дозу и попытаться перенести прием лекарственного средства на более позднее время.

Максимально эффективной считают дозу 2000 мг/сут (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.

**Препараты сульфонилмочевины (СМ) — секретогоги инсулина** — являются одним из самых старых классов антигипергликемических препаратов. Механизм действия препаратов СМ заключается в стимуляции секреции инсулина благодаря закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов на β-клетках. Связывание препаратов СМ с рецепторами мембраны β-клеток приводит к генерации аденозинтрифосфата (АТФ) и закрытию АТФ-чувствительных К<sup>+</sup>-каналов. Последующее повышение внутриклеточного калия способствует деполяризации мембраны β-клетки, открытию вольтаж-чувствительных Са<sup>++</sup>-каналов, проникновению в клетку ионов кальция и повышению его концентрации, что стимулирует высвобождение инсулина в результате экзоцитоза (рис. 2).

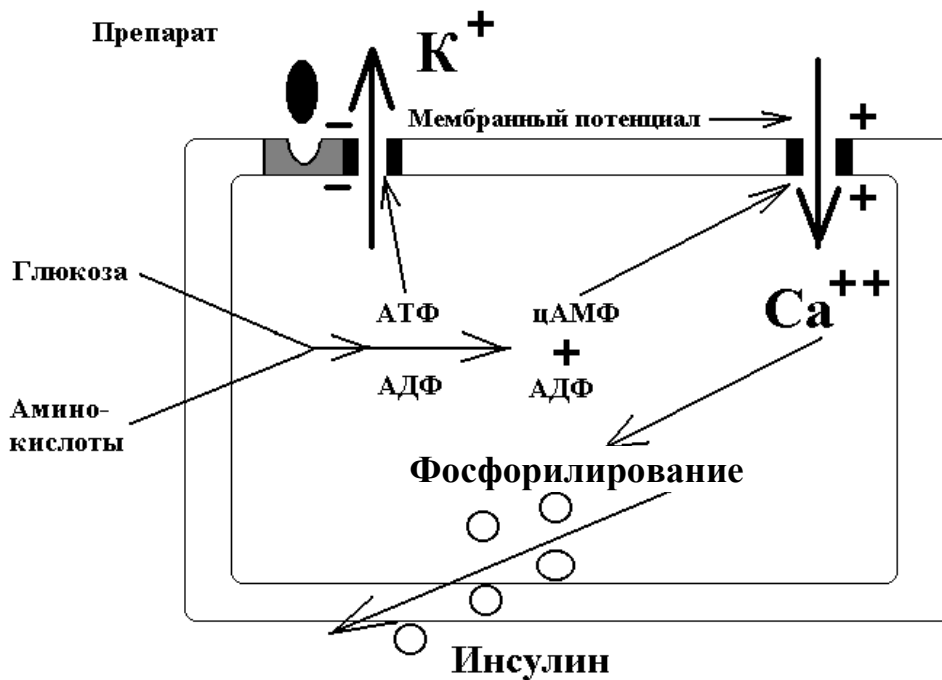


Рис. 2. Схема панкреатического гипогликемического действия препаратов сульфонилмочевины

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 инсулинотерапии 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 инсулинорезистентности в патогенезе СД2 стимулированная гиперинсулиемия 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.

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).

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 гипоглике-

мий. Кажущийся низким, риск реально выше в 9 раз, чем при использовании метформина! В клинической практике не фиксируются гипогликемии по нескольким причинам. Во-первых, исходный уровень многих пациентов далек от компенсации, т. е. нормогликемии, поэтому и гипогликемии у них редки. Во-вторых, пациенты не контролируют гликемию многократно в течение дня при оральной АГТ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика препаратов СМ

Препарат	Начальная доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Особенности
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

Анализ международных рекомендаций показал, что имеются предостережения в использовании препаратов СМ и предпочтение отдается не секретогам инсулина в качестве препаратов второго выбора.

**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, т. к. обладают более коротким действием и лучше контролируют постпрандиальную гликемию, но к настоящему моменту не опубликовано ни одного крупного долгосрочного исследования, предметом изучения которого была бы эффективность и безопасность глинидов и их влияние на кардиоваскулярные исходы.

**Тиазолидиндионы (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. Это при сохранении остаточной инсулиновой продукции ведет к повышению транспорта 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 артериальное давление 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 препаратов СМ и метформина.

В настоящее время разрешен к использованию один препарат ТЗД — пиоглитазон, который в одном крупном исследовании (The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обеспечил умеренное снижение частоты кардиоваскулярных событий. Его назначают по 15–30 мг/сут 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 остеопороза и переломов костей.

Показанием к применению ТЗД в качестве монотерапии является СД2 с признаками инсулинорезистентности 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, повышение активности трансаминаз в 2,5 раза и более, беременность и лактация, наличие выраженной сердечной или легочной недостаточности, отечный синдром.

**Ингибиторы всасывания глюкозы (акарбоза)** — лекарственные средства, оказывающие гипогликемический эффект за счет замедления расщепления полисахаридов и всасывания моносахаридов в кишечнике. Акарбоза — псевдотетрасахарид, ингибитор интестинальных ферментов  $\alpha$ -глюкозидаз, который действует в кишечнике, конкурентно связывая  $\alpha$ -глюкозидазы эпителия щеточной каймы интестинальных ворсин и замедляя абсорбцию моносахаридов (сахаразы, мальтазы и изомальтазы). Сродство акарбозы с  $\alpha$ -глюкозидазой приблизительно в 100 раз выше, чем глюкозы. 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 сыровоточного 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 альфа-гидроксибутирата (признанный канцероген) и рН в кишечнике, предотвращает гипераммониемию.

Важно отметить кардиальные эффекты акарбозы. Несмотря на сравнительно небольшое снижение уровня HbA1c при использовании акарбозы в рандомизированном проспективном исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) в группе пациентов с пре-диабетом, отмечено снижение риска развития артериальной гипертензии, 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 СД2, но могут использоваться в комплексной терапии.

Инкретин-ассоциированная терапия основана на эффекте **инкретин**ов — гормонов, вырабатываемых преимущественно в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время используются агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии представлены на рис. 3.

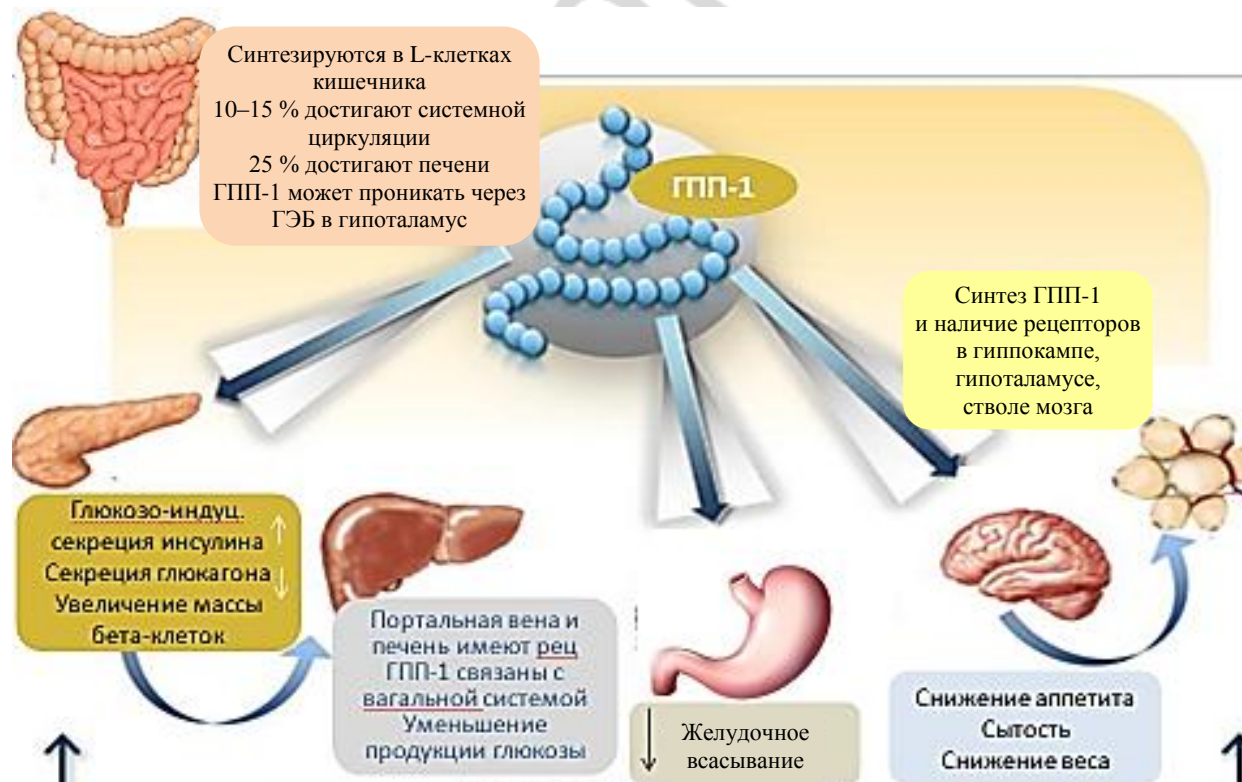


Рис. 3. Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии

**Агонисты рецепторов ГПП-1** (инъекционные препараты) оказывают влияние исключительно на рецепторы ГПП-1, локализованные в различных органах и тканях, модулируя эффекты эндогенного ГПП-1: глюкозо-зависимую 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, т. к. от пациентов не требуется четкая привязка к приемам пищи.

Основные преимущества включают: низкий риск гипогликемических эпизодов, снижение массы тела, откладывание инициации инсулинотерапии или других видов АГТ и снижение кардиоваскулярных рисков.

Наиболее выраженным побочным эффектом является диспепсия (тошнота и рвота), особенно в начале лечения. Нерешенными 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, но механизмы действия препаратов этой группы одинаковы.

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

Таблетированные **иДПП-4 (глиптины)** повышают концентрацию циркулирующих нативных ГПП-1 и ГИП за счет замедления их деградации, 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 препаратов отражены в табл. 3.

Таблица 3

**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 β-клеток	Возрастает	Возрастает
Снижение HbA1c, %	От –1 до 1,5	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 способствуют снижению массы тела, но 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.

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 препаратов потенциально не только обладает антигипергликемической активностью, но и оказывает целый ряд позитивных эффектов, таких как ренопротекция, ретинопротекция, гепатопротекция, ускорение заживления ран и др.

На отечественном рынке зарегистрированы ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин.

Основные преимущества этого класса препаратов 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 препаратами.

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

Таблица 4

**Основные характеристики различных иДПП-4**

<b>Признак</b>	<b>Ситаглиптин</b>	<b>Вилдаглиптин</b>	<b>Линаглиптин</b>
Режим приема (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 13 % с мочой	85 % с калом и 15 % с мочой	95 % с калом и 5 % с мочой

Как видно из приведенных данных, при снижении скорости клубочковой фильтрации 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 включают: СД 1-го типа; диабетический кетоацидоз; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; хронический панкреатит; повышенную чувствительность к препарату.

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 (иНГЛТ-2, или глифлозины)** в настоящее время занимают значимое место в перечне альтернативных препаратов АГТ. Механизм их действия обусловлен изменением реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки (рис. 4).

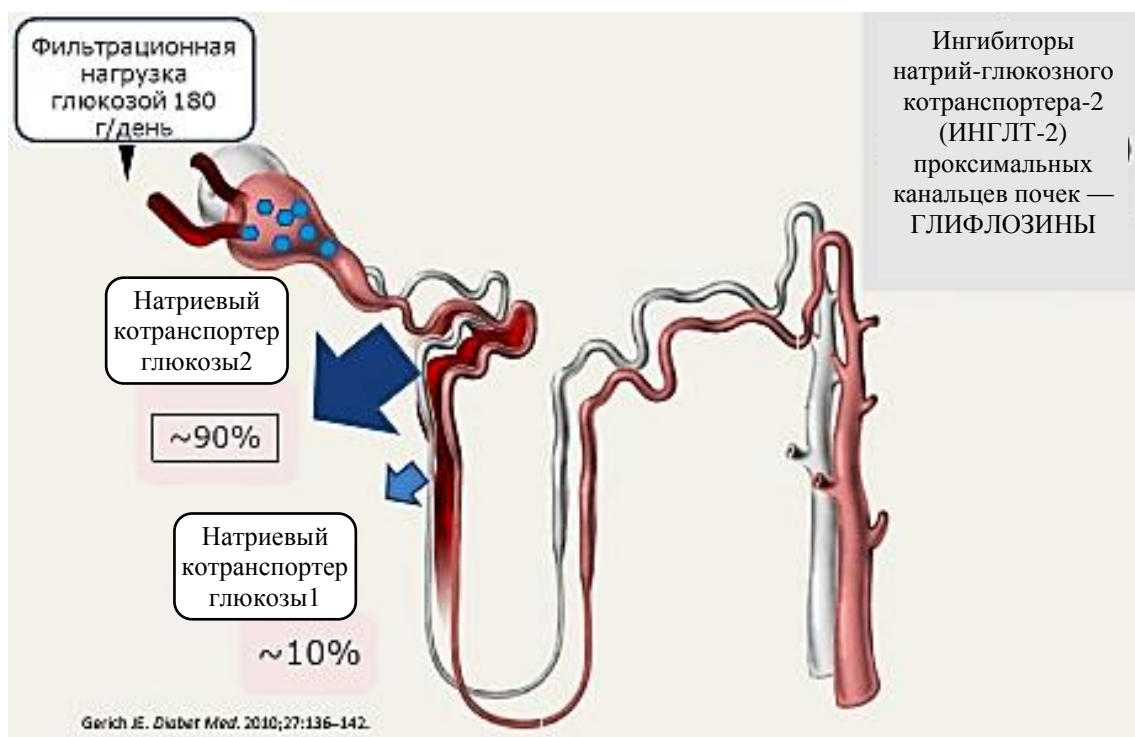


Рис. 4. Реабсорбция глюкозы в почках

На этот процесс оказывают влияние два натрий-глюкозных котранспортера, из которых НГЛТ-2 определяет реабсорбцию 90 % глюкозы. Его ингибция сопровождается значимым увеличением глюкозурии и снижением пула глюкозы крови, не зависимо от секреции инсулина, уменьшением глюкозотоксичности, повышением чувствительности к инсулину. В настоящее время существует несколько препаратов этого класса: канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, эмпаглифлозин (используется в Беларуси).

Преимущества глифлозинов включают: 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.

При применении глифлозинов главный побочный эффект — повышение риска урогенитальных инфекций и кандидозов, особенно у женщин.

Эти препараты противопоказаны: при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата; СД 1-го типа; диабетическом кетоацидозе; редких наследственных нарушениях (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечной недостаточности при скорости клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  (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.** Инсулиноterapia (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, т. к. несвоевременное начало ИТ приведет к снижению функции  $\beta$ -клеток. Указанные выше ограничения использования оральных агентов АГТ (риск увеличения массы тела и гипогликемических эпизодов) еще в большей степени характерны для ИТ.

Инициировать ИТ при СД2 следует в тех случаях, когда исчерпаны возможности перечисленных выше препаратов и не достигается целевой уровень гликемии и HbA<sub>1c</sub>. Считается, что ИТ показана при HbA<sub>1c</sub>  $> 9$  %, появлении симптомов гипергликемии, длительности СД2 более 5–7 лет или наличии противопоказаний к использованию оральных агентов АГТ.

Большинство пациентов не желают начинать ИТ. Для решения этой проблемы крайне важно разъяснить все нюансы ИТ при СД2.

Наиболее удобно начинать с комбинированной терапии, состоящей из одной инъекции базального инсулина перед ночным сном в сочетании с одним или двумя другими оральными антигипергликемическими препаратами 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 HbA<sub>1c</sub> и постпрандиальной гликемии  $> 10$  ммоль/л, необходимо добавление инсулина короткого действия перед едой. Назначение инсулина короткого действия показано также при возрастании гликемии ночью или между едой или при достижении суточной дозы пролонгированного инсулина более 0,5 ЕД/кг.

В качестве «базального» может использоваться инсулин средней продолжительности действия (инсулин НПХ) или длительного действия (аналоги 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 корот-

кого действия или ультракороткого аналога 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 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 ультракоротким аналогом. 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 СД2 включают следующее:

- назначение любого препарата инсулина позволяет снизить гликемию и HbA<sub>1c</sub>;
- ИТ может привести к увеличению веса и гипогликемии;
- 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 СД2. 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.

Отдельно следует рассмотреть комбинированную АГТ с ИТ. Комбинация метформина с базальным инсулином позволяет пациентам меньше набирать вес. Сочетание ИТ с препаратами, 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 инсулинорезистентностью 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 [6, 7]. 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.

Выбор АГТ следует основывать на исходном уровне HbA<sub>1c</sub>. Стартовать с монотерапии рекомендуют при HbA<sub>1c</sub> < 7,5 %. У пациентов с ИМТ 25–26,9 кг/м<sup>2</sup> без сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД лечение может быть инициировано с модификации образа жизни. При ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> и наличии осложнений рекомендуется интенсификация терапевтического подхода, направленного на нормализацию массы тела, вплоть до бариатрической хирургии, а препаратом первого выбора является метформин. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, иДДП-4, агонисты рецепторов ГПП-1, иНГЛТ-2). При ожирении и артериальной гипертензии предпочтительны агонисты рецепторов ГПП-1 и иНГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического артериального давления.

При непереносимости препаратов первого ряда или противопоказаниях к ним рекомендуется начинать терапию с альтернативных АГП (препараты СМ, ТЗД, ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды). Эффективным считается темп снижения HbA<sub>1c</sub> > 0,5 % за 6 мес. наблюдения (рис. 5).

## Исходный HbA1c 6.5-7.5%

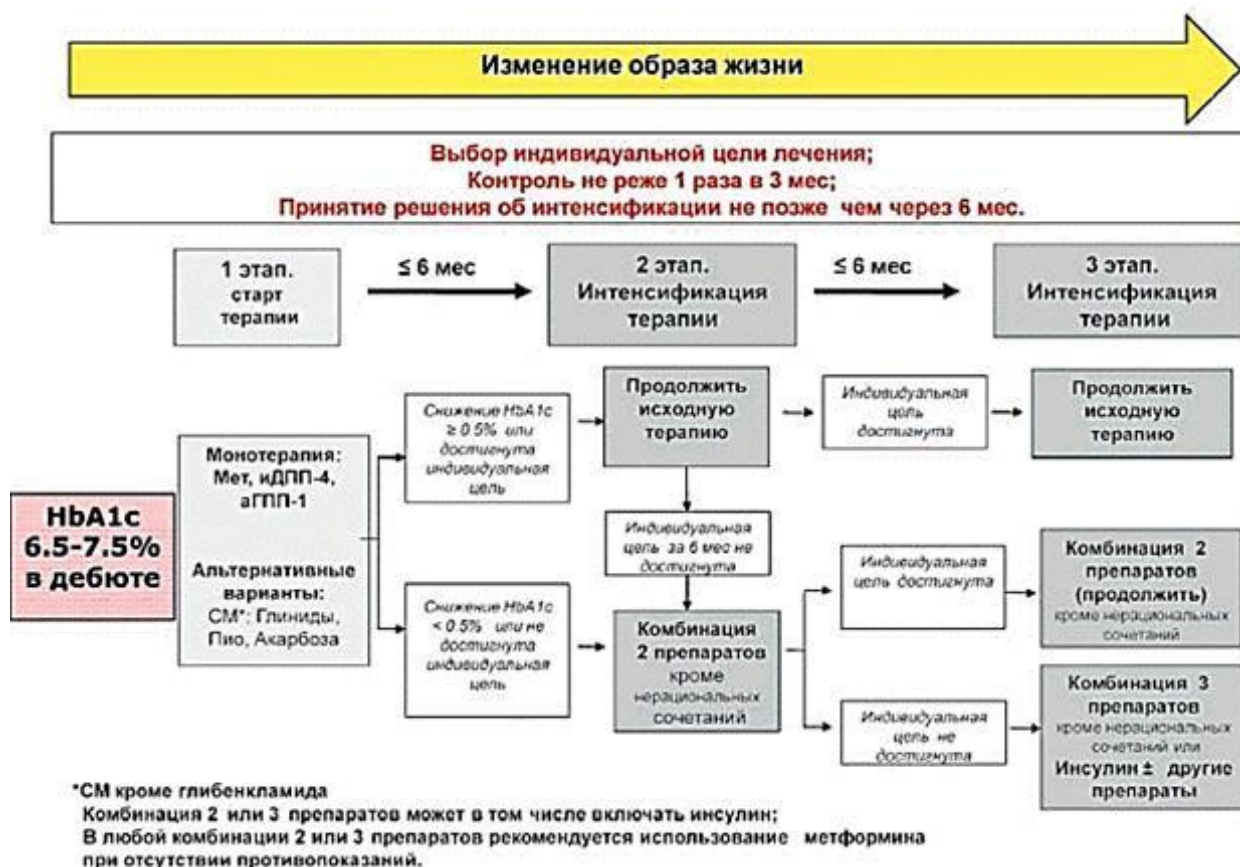


Рис. 5. Стратификация лечебной тактики в дебюте сахарного диабета 2-го типа при уровне HbA1c 6,5–7,5 %

При исходном HbA1c > 7,5 % обосновывается старт с комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, агонистов рецепторов ГПП-1, СМ или глинидов. Эффективным считается темп снижения HbA1c > 1 % за 6 мес. наблюдения (рис. 6).

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 в дебюте заболевания определяется уровень HbA1c > 9 %, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта — комбинации двух или трех сахароснижающих препаратов, включая базальный инсулин, но без использования инсулина короткого действия, а при наличии симптоматики инициируется интенсивная инсулиноterapia (рис. 7).

## Исходный HbA1c 7.6-9.0%



Рис. 6. Стратификация лечебной тактики в дебюте сахарного диабета 2-го типа при уровне HbA1c 7,6–9 %

## Исходный HbA1c >9.0%



Рис. 7. Стратификация лечебной тактики в дебюте сахарного диабета 2-го типа при уровне HbA1c > 9 %

Пациенты с высоким уровнем HbA1c ( $> 9\%$ ) имеют низкую вероятность достижения компенсации при монотерапии. На данном этапе самым эффективным у них является инсулин, поскольку обычно это пациенты с длительным стажем диабета и значимым дефектом секреции инсулина. В таком случае можно начать с сочетания двух классов сахароснижающих препаратов, в том числе с комбинации метформина и ИТ. В случае принятия решения о ведении пациента на трех препаратах без инсулина, необходима своевременная оценка гликемического контроля для того, чтобы вовремя изменить терапию, если выбранная стратегия окажется недостаточно успешной. 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.

Таким образом, ИТ при СД2 необходима:

- при впервые выявленном СД2, уровне HbA1c  $> 9\%$  и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;
- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе, необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных заболеваниях и обострениях хронических, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на ИТ).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Эффективность АГТ зависит от комплаентности пациента, поэтому выбор препаратов должен базироваться не только на основании фармакологических свойств препарата, но и на оценке длительности СД, наличия осложнений и коморбидной патологии, риска гипогликемических эпизодов, удобства приема препарата и его стоимости. Тактика АГТ должна быть индивидуализирована с учетом вышеперечисленных фактов, тогда лечение СД2 обеспечит долгосрочную компенсацию, что позволит предупредить развитие сосудистых осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни с СД2.

## 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.
2. Мохорт, Т. В. Тактика выбора антигипергликемической терапии : метод. пособие для врачей / Т. В. Мохорт. Минск, 2016. 37 с.
3. Антигипергликемическая терапия при сахарном диабете : подход, ориентированный на пациента : пособие для врачей / Т. В. Мохорт [и др.]. Минск : Альтиора – Живые Краски, 2014. 44 с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Москва : ПРИНТ, 2017. С. 184.
5. Клинический протокол диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 02.07.2013 г. № 764. Режим доступа : <http://www.minzdrav.gov.by>. Дата доступа : 20.04.2017.
6. The American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» // Diabetes Care. 2017. N 40 (Supplement 1). S1–S2.
7. 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. N 3 (58). P. 429–442.

## Гипогликемические препараты

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
Бигуаниды	Метформин	Активируют АМФ-киназу	↓ продукции глюкозы печенью	<ul style="list-style-type: none"> <li>- большой опыт применения;</li> <li>- отсутствие влияния на массу тела;</li> <li>- низкий риск гипогликемии;</li> <li>- ↓ частоты сердечно-сосудистых катастроф</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- желудочно-кишечный дискомфорт;</li> <li>- риск лактатацидоза (редко);</li> <li>- дефицит витамина В12;</li> <li>- противопоказания: ХПН, ацидоз, гипоксия, дегидратация и др.</li> </ul>	Низкая
Препараты СМ (секретагоги инсулина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- глибенкламид;</li> <li>- глипизид;</li> <li>- гликлазид;</li> <li>- глимепирид</li> </ul>	Закрывают калиевые АТФ-каналы на мембране β-клеток	↑ секреции инсулина	<ul style="list-style-type: none"> <li>- большой опыт применения;</li> <li>- ↓ риска развития микроваскулярных осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- риск гипогликемии;</li> <li>- прибавка массы тела;</li> <li>- отсутствие однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности;</li> <li>- быстрое развитие резистентности</li> </ul>	Низкая
Глиниды (регуляторы прандиальной гликемии)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- репаглинид;</li> <li>- натеглинид</li> </ul>	Закрывают калиевые АТФ-каналы на мембране β-клеток	↑ секреции инсулина	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ постпрандиальной гликемии;</li> <li>- удобство дозирования (можно использовать у лиц с нерегулярным режимом питания)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- риск гипогликемии;</li> <li>- прибавка массы тела;</li> <li>- отсутствие однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности;</li> <li>- частый прием (кратно количеству приемов пищи)</li> </ul>	Высокая
ТЗД	Пиоглитазон	Активируют ядерный транскрипционный фактор PPAR-γ	↑ чувствительности к инсулину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- низкий риск гипогликемии;</li> <li>- сохранение эффективности в течение длительного времени;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- прибавка массы тела;</li> <li>- периферические отеки / сердечная недостаточность;</li> <li>- ↑ риска переломов костей;</li> </ul>	Высокая



				- ↑ ЛПВП; - ↓ триглицеридов	- ? ↑ риска рака мочевого пузыря	
--	--	--	--	--------------------------------	----------------------------------	--

Продолжение прил.

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основнь гически	лог гы	Преимущества	Недостатки	Цена
Ингибиторы всасывания глюкозы	- акарбоза; - миглитол; - воглибоза	Ингибируют интестинальную α-глюкозидазу	Замедление всасывания глюкозы в тонкой кишке		- низкий риск гипогликемии; - ↓ постпрандиальной гликемии; - ? ↓ частоты сердечно-сосудистых событий; - отсутствие системных эффектов	- в целом небольшой эффект на HbA1c; - желудочно-кишечные побочные эффекты; - необходимость частого приема препарата	Варирует
Ингибиторы ДПП-4 (глиптины)	- ситаглиптин; - вилдаглиптин; - саксаглиптин; - линаглиптин; - алоглиптин	Повышают постпрандиальную активность инкретиннов (ГПП-1, ГИП), ингибируя активность ДПП-4	- ↑ глюкозозависимой секреции инсулина; - ↓ секреции глюкагона		- низкий риск гипогликемии; - хорошая переносимость	- в целом небольшой эффект на HbA1c; - крапивница / отек Квинке; - ? панкреатит	Высокая
Агонисты рецепторов ГПП-1	- эксенатид; - эксенатид длительного высвобождения; - лираглутид; - лираглутид длительного высвобождения	Активируют рецепторы ГПП-1	- ↑ глюкозозависимой секреции инсулина; - ↓ глюкозозависимой секреции глюкагона; - замедление опорожнения желудка; - ↑ чувства насыщения		- низкий риск гипогликемии; - снижение веса; - ? потенциальная способность улучшения массы / функции β-клеток; - ? кардиоваскулярные протективные эффекты	- желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота / рвота); - ? риск острого панкреатита; - С-клеточная гиперплазия / медулярный рак щитовидной железы у животных; - инъекционная форма; - необходимость обучения пациента	Высокая
Ингибиторы	- эмпаглифлозин;	Ингибируют ре-	- инсулиннезави-		- низкий риск ги-	- генитальные микоти-	Высокая

натрий-глюкозного котранспортера-2 (глифлазины)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- канаглифлозин;</li> <li>- дапаглифлозин;</li> <li>- ипраглифлозин</li> </ul>	цепторы натрий-глюкозного котранспортера-2 в почечных канальцах	<p>симое ↓ реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ экскреции глюкозы с мочой</li> </ul>	<p>погликемии;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение веса;</li> <li>- снижение риска сердечно-сосудистых катастроф</li> </ul>	<p>ческие инфекции;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- риск инфекций мочевыводящих путей;</li> <li>- риск гипотензии;</li> <li>- риск гиповолемии</li> </ul>	
---	---	---	--	---	--	--

Окончание прил.

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
Инсулин	<p>Человеческий</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- короткого действия (моноинсулин, актрапид, генсулин Р, инсуман рапид и др.);</li> <li>- средней продолжительности действия (протамин, протифан, генсулин Н, инсуман базал и др.).</li> </ul> <p>Аналоги инсулина:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин)</li> <li>- пролонгированного действия (гларгин, детемир)</li> </ul>	Активирует рецепторы инсулина	<ul style="list-style-type: none"> <li>- улучшение утилизации глюкозы;</li> <li>- ↓ продукции глюкозы печенью</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- универсальная эффективность;</li> <li>- теоретически нелимитированная эффективность;</li> <li>- ↓ риска микрососудистых осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- риск гипогликемии;</li> <li>- прибавка массы тела;</li> <li>- ? митогенные эффекты;</li> <li>- инъекционная форма;</li> <li>- необходимость обучения пациента</li> </ul>	Варьирует

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Патогенез сахарного диабета 2-го типа.....	3
Диагностика.....	5
Гликемические цели .....	6
Алгоритмы антигипергликемической терапии.....	7
Модификация образа жизни .....	8
Лекарственная терапия.....	8
Комбинированная терапия.....	18
Стратегия выбора антигипергликемической терапии.....	19
Заключение .....	22
Список использованной литературы .....	23
Приложение .....	24

Учебное издание

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

# **СОВРЕМЕННАЯ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Редактор О. В. Лавникович  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.11.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,44. Тираж 50 экз. Заказ 759.

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.