

А. С. Рудой, О. В. Черныш, П. П. Пашкевич

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*В статье представлены обзорные данные о современной медикаментозной терапии сахарного диабета типа 2 (СД типа 2). Рассмотрены варианты стартовой терапии с учетом индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) для разных категорий пациентов, применение в схемах лечения инновационных препаратов из группы инкретинов.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, пероральные сахароснижающие препараты, индивидуализация целей терапии, инкретины.

A. S. Rudoy, O. V. Chernysh, P. P. Pashkevich

### THE PECULIARITIES OF DIABETES THERAPY

*This article presents the overview of the modern methods of diabetes mellitus type 2 therapy. This article describes the options of information therapy stages considering individual amount of glycated hemoglobin for different categories of patients, the use of innovative medicines from the group of incretins in the treatment scheme.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic agents, the individualization of the goals of therapy, incretins.

---

**А**ктуальной проблемой современной медицины является высокая распространенность заболевания СД типа 2, отсутствие достижения индивидуальных целей терапии и, следовательно, компенсации углеводного обмена у страдающих им пациентов. По этой причине у них быстро про-

грессируют осложнения, которые приводят к инвалидности и преждевременной смерти [6].

Согласно современным представлениям о патогенезе, СД типа 2 рассматривается как многофакторное заболевание. Основным определяющим признаком его является хроническая гипергликемия,

которая возникает как следствие сочетания инсулинорезистентности (ИР) периферических тканей, нарушенной секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и повышенной секреции глюкагона в связи с дисфункцией инкретиновой регуляторной системы [5]. Все перечисленные патофизиологические дефекты у большинства пациентов присутствуют уже на ранних стадиях заболевания. С учетом этих особенностей развития СД типа 2, согласно представленным многочисленным диабетологическим исследованиям, рекомендовано проводить своевременную интенсифицирующую комплексную терапию нарушений углеводного обмена, воздействующую на все патогенетические звенья [2, 4, 6].

Несмотря на многообразие существующих рекомендаций и алгоритмов по лечению СД типа 2, реальная практика врачей нередко отстает от принимаемых документов, что вполне объяснимо и сопряжено с годами наработанным опытом применения тех или иных лекарственных средств, их доступностью, стоимостью и другими объективными и субъективными факторами. Интенсификация медикаментозной сахароснижающей терапии своевременно осуществляется менее чем у половины пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем, причем независимо от того, наблюдается ли пациент врачом-терапевтом или специалистом-эндокринологом. Для описания этой проблемы американские авторы вводят новое понятие – «клиническая инерция», под которым подразумевают не достижение целевых значений гликемии и другие факторы риска у больных СД типа 2 по ряду причин, связанных как с восприятием лечения пациентами, так и с особенностями клинического мышления врачей [8].

Следствием недостаточной приверженности пациентов к терапии является невыполнение врачебных рекомендаций: пропуск приема препаратов, самостоятельное прекращение лечения, а также пропуск визитов к врачу, «ускользание» из-под наблюдения. Негативное восприятие присоединения дополнительных препаратов особенно характерно для пожилых пациентов, которые вынуждены ежедневно принимать множество лекарств для лечения сопутствующих заболеваний. Многие пациенты отрицательно воспринимают интенсификацию терапии не только в связи с усложнением схемы приема. Им трудно объяснить, что присоединение второго препарата вызвано необходимостью поддерживать целевой уровень гликемии, а не является следствием катастрофического прогрессирования болезни.

Врачебный фактор инерции можно представить в виде наиболее распространенных заблуждений и ошибок:

- искаженное понимание целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), когда пациенты с множественными факторами риска и исходно высокими показателями гликемии расцениваются врачами как заведомо «безнадежные» в плане достижения целевых уровней и не получают должного внимания, и наоборот, отсутствие понимания, что в некоторых случаях добиться снижения уровня HbA<sub>1c</sub> до 7 % невозможно, необходимо оценить потенциальный риск и пользу интенсификации лечения у каждого конкретного пациента, учитывая, в частности, риск развития гипогликемии;

- формальный подход к выполнению клинических рекомендаций без учета всех звеньев патогенеза заболевания при подборе терапии;

- несвоевременное усиление терапии из-за боязни вызвать побочные эффекты, в результате чего лечение диабета обычно начинают с монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и т.д.) и только при выраженном ухудшении гликемического контроля добавляют второй препарат или инсулин [8].

В конечном итоге многие пациенты длительно получают монотерапию пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП), которым не всегда является метформин. Такая тактика приводит к тому, что большинство пациентов в первые годы лечения находятся в состоянии декомпенсации, а функция  $\beta$ -клеток постепенно снижается. Учитывая прогрессирующую природу СД типа 2, в дальнейшем получить эффект от лечения становится еще более затруднительным вследствие снижения количества функционирующих  $\beta$ -клеток.

В связи с недостаточным количеством эндокринологов, особенно в сельской местности, лечение пациентов СД проводится участковыми терапевтами. Уровень компенсации пациентов с СД в этих регионах крайне низок, врачи редко назначают пациентам инсулин, в основном, по причине низкой осведомленности о современных тенденциях в терапии СД. Всего двенадцать минут отводится терапевту на сбор анамнеза, осмотр, заполнение медицинской документации, выписки направлений на обследование и рецептов, оформление медико-социальных экспертиз и т.д. для пациента, пришедшего на прием. Применить универсальные подходы, назначить одинаковое лечение, уровнять прогнозы для пациентов разного пола, возраста, социального статуса невозможно. Данные проблемы касаются и пациентов СД, количество которых в общей структуре пациентов велико и неуклонно растет. Врачу терапевту необходимо с учетом особенностей течения заболевания, взвешенно проанализировать пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) различных групп

и найти фармакологические ниши применения. При обилии лекарств, в том числе сахароснижающих, в рамках 12-минутного режима общения с пациентом, в условиях коморбидности и вынужденной полипрогмазии, врачи испытывают неуверенность в выборе нужного медикамента, а любые жалобы пациентов приписывают этому заболеванию.

Для повышения качества лечебно-профилактической помощи пациентам СД в сельской местности сотрудниками эндокринологического научного центра г. Москвы при поддержке компании Ново Нордиск был разработан проект «Медицинские амбиции», в рамках которого подготовлена и внедрена обучающая программа «Современные подходы в диагностике и лечении СД типа 2», направленная на повышение информированности в области СД типа 2 и интенсификацию лечебных подходов к этому заболеванию участковых терапевтов и врачей общей практики. В ее рамках было проведено два семинара (обучено более 120 врачей) и оценена их эффективность в 3 регионах (Московской область, Тверская область, Хабаровский край) по двум критериям: структура сахароснижающей терапии и уровень компенсации углеводного обмена у пациентов СД типа 2 (n = 620) до и через 12 месяцев после начала проекта. Число пациентов на монотерапии ПССП сократилось с 44,7 до 34,2%, а на инсулинотерапии возросло с 18,4 до 23,3%. Достоверно увеличались дозы ПССП и инсулина, произошла интенсификация инсулинотерапии (доля пациентов на готовые смеси инсулина увеличилась с 22,4 до 33,3%, на аналогах инсулина – с 31,9 до 51,2%). Отмечено достоверное снижение среднего уровня HbA<sub>1c</sub> с 8,5±2,8 до 7,4±1,9%, с 15,4 до 50,2% возросла доля пациентов, достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> [3].

Большинство экспертов сходятся во мнении, что пациенты с СД типа 2 нуждаются в адекватном и интенсивном лечении, которое должно обеспечивать близкий к норме контроль гликемии с целью профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений [4].

За последние 5 лет изданы международные рекомендации по лечению СД типа 2, в которых имеется полное единодушие в отношении необходимости начала терапии СД типа 2 одновременно медикаментозными и немедикаментозными средствами. В то же время в них отмечены существенные различия, касающиеся целей терапии, выбора препаратов для начала терапии, тактики интенсификации терапии, места инновационных препаратов (класса инкретинов) в лечении СД типа 2 [2, 6, 9].

## **Немедикаментозная терапия нарушений углеводного обмена**

Применение немедикаментозных методов – важная часть лечения пациента с нарушениями углеводного обмена, особенно на этапе профилактики СД типа 2. Основные меры немедикаментозного лечения можно охарактеризовать как факторы здорового образа жизни – диета, направленная на снижение массы тела или поддержание нормальной массы тела (индивидуальный план питания), отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, а также дозированные физические нагрузки.

### **Общие принципы диеты у пациентов с СД типа 2:**

- основа рациона (60–65% суточной калорийности) – продукты с высоким содержанием растительной клетчатки (овощи, зелень, бобовые) и сложные углеводы (крупы, цельнозерновые злаки, фрукты);
- ограничение потребления насыщенных жиров (менее 7–10% суточной калорийности) и введение в рацион продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами (рыбные блюда);
- содержание белка в пище – 15–20% суточной калорийности (при отсутствии нефропатии);
- возможно употребление некалорийных сахарозаменителей вместо столового сахара, фруктоза не рекомендуется.

**Пациентам с ожирением** необходимы снижение суточной калорийности пищи (прежде всего – за счет жиров), разработка плана регулярных физических нагрузок. Цель – стойкое снижение массы тела на 5–7% за период 6–12 мес. Рекомендуемая калорийность рациона – не более 1500 ккал/сут. Голодание категорически противопоказано.

**Пациентам, получающим инсулинотерапию,** ключевым моментом в достижении целевого уровня гликемии является учет углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) – унифицированная система подсчета, в которой 1 ХЕ соответствует 10–12 г углеводов. Ограничение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом может быть полезнее простого учета углеводов.

**Физическая нагрузка** особенно важна при избыточной массе тела и ожирении. Она должна быть регулярной; следует постепенно наращивать нагрузку, учитывая при этом наличие диабетических осложнений и сопутствующей патологии. Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю, суммарно – не менее 150 мин в неделю. Не рекомендуются

ся нагрузки, способствующие резкому повышению артериального давления, с вероятностью травмы глаз и головы, поднятие тяжестей. Временное противопоказание к физическим нагрузкам – уровень глюкозы в крови  $> 13$  ммоль/л в сочетании с кетонурией или  $> 16$  ммоль/л даже без кетонурии, поскольку в условиях дефицита инсулина нагрузка может способствовать повышению гликемии. Обязательно следует обучать пациентов правильному поведению в период гипогликемии, а также мерам ее профилактики (уменьшение перед нагрузкой дозы инсулина короткого действия или дополнительный прием углеводов).

Пациенты часто просят посоветовать «растительные» средства для лечения диабета, многие принимают различные биологически активные добавки и травяные сборы. Пациенты должны быть проинформированы о том, что достоверных научных данных о пользе применения пищевых добавок при СД не существует. Кроме того, их возможные побочные эффекты и взаимодействия с другими препаратами неизвестны.

### Медикаментозная терапия

**Терапевтические цели лечения СД.** В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с СД, причем приоритетной задачей такого подхода является достижение оптимального соотношения эффективности и безопасности лечения.

Результаты масштабных международных исследований, продемонстрировавшие опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии, инициировали глобальный пересмотр клинических принципов терапии СД типа 2 [4, 6, 9].

Результатом обобщения международного и российского опыта лечения СД типа 2, основанным на современных принципах доказательной медицины, является «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД типа 2» 2011 г. – основного документа, регламентирующего тактику терапии у пациентов с СД типа 2 [2]. Главные его положения – необходимость дифференцированного подхода к лечению, стратификации цели, тактики терапии и темпов ее интенсификации в зависимости от тяжести состояния больного, наличия осложнений, риска развития гипогликемии и исходного уровня HbA1c.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля зависит от:

- возраста пациента или ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ);

- тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой);
- риска развития тяжелой гипогликемии.

Риск развития тяжелой гипогликемии является основным фактором, резко ограничивающим возможности строгого контроля гликемии, поскольку тяжелая гипогликемия влечет за собой значимое повышение риска сердечно-сосудистых событий и наступления летального исхода. К группе риска по развитию тяжелой гипогликемии относятся пациенты пожилого возраста, с длительным СД, нарушением распознавания гипогликемии при развитии автономной нейропатии, сниженной функцией почек и печени, получающие  $\beta$ -блокаторы, особенно неселективные. Таким пациентам показаны менее жесткие цели гликемии (табл. 1) [1, 2].

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

|   | Возраст |         |                           |
|---|---------|---------|---------------------------|
|   | Молодой | Средний | Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет |
| Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии | < 6,5%  | < 7,0%  | < 7,5%                    |
| Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии | < 7,0%  | < 7,5%  | < 8,0%                    |

Примечание: ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии зависят от исходного уровня HbA1c:

- При исходном уровне **HbA1c 6,5–7,5%**, т.е. незначительно превышающем целевой, начинать лечение можно с монотерапии. При этом приоритетны средства, при использовании которых риск развития гипогликемии минимален. Препараты выбора: метформин, или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4), или агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1) в случае выраженного ожирения.

- При исходном уровне **HbA1c 7,6–9,0%** рекомендуется начинать лечение с комбинации 2 ПССП с разным механизмом действия. К наиболее рациональным комбинациям относится сочетание препарата, влияющего на ИР (базовый препарат – метформин), и средства, стимулирующего секрецию инсулина (сульфонилмочевина, или глинид, или иДПП4, или аГПП1).

- При исходном уровне **HbA1c > 9,0%**, т.е. выраженной глюкозотоксичности, требуется назначение инсулинотерапии или комбинации инсулина с ПССП. В некоторых случаях, при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурия,

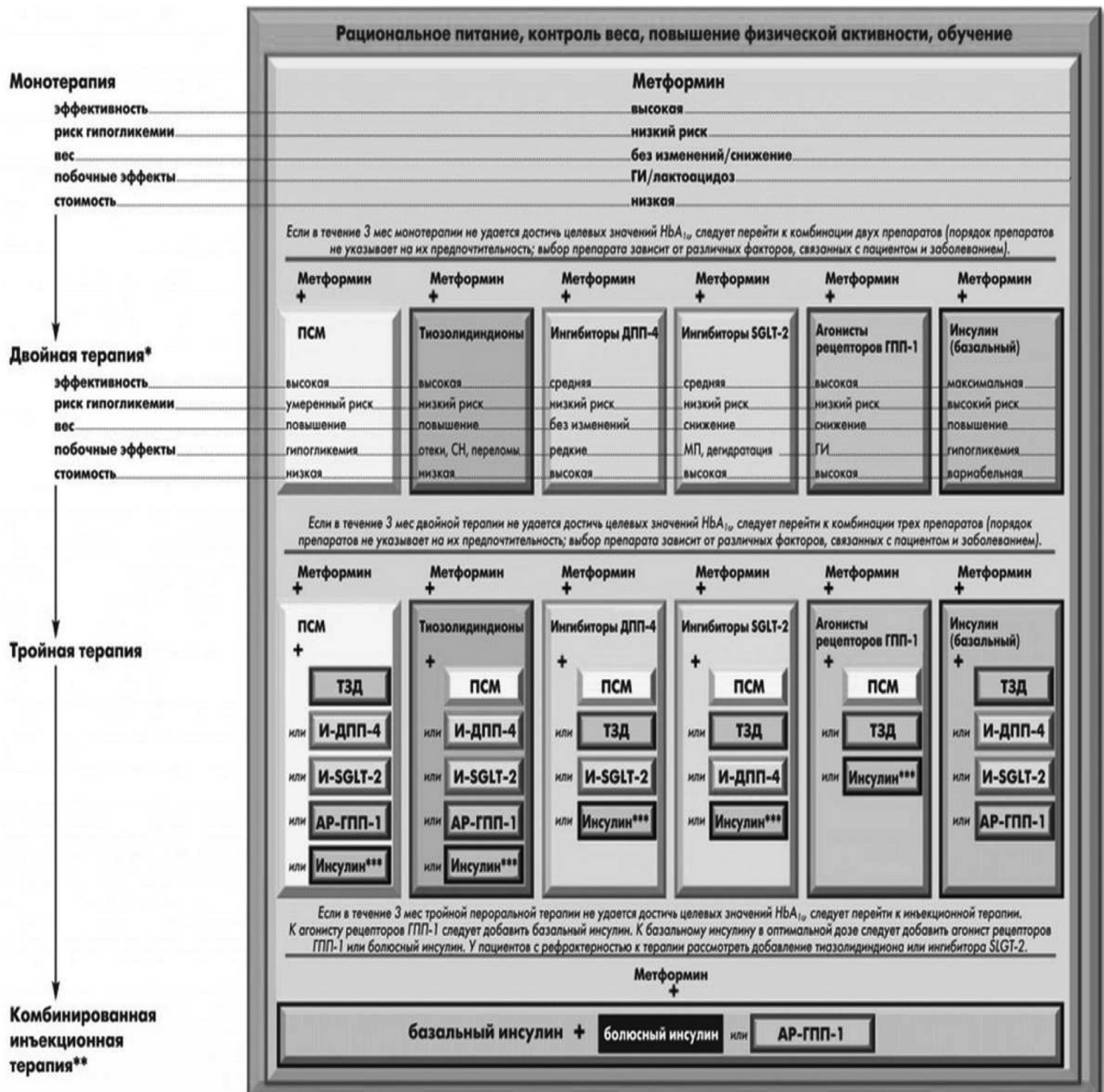


жажда, снижение массы тела), можно попытаться начать лечение с комбинации из 2 или 3 ПССП. При этом основой такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулиносекреторным действием – препараты сульфонилмочевины.

Эффективность терапии оценивают путем мониторинга уровня HbA<sub>1c</sub> (каждые 3 мес) (табл. 2).

При неэффективности монотерапии назначают комбинацию из 2 (максимально – 3) препаратов; следующим этапом является инсулинотерапия. Решение об интенсификации лечения, если не достигнут целевой уровень контроля гликемии на предшествующем этапе терапии, принимается не позднее чем через 6 мес.

Таблица 2. Дифференциальная терапия сахарного диабета 2 типа (ADA/EASD 2015)



**Характеристика ПССП.** По механизму действия они подразделяются на: 1) влияющие на ИР (бигуаниды и тиазолидиндионы); 2) стимулирующие секрецию инсулина (препараты сульфонилмочевины и глиниды); 3) блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза); 4) препараты новых классов, действие

которых основано на имитирующем действии гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов): агПП1; иДПП4; инсулины.

**Препараты, влияющие на ИР. Бигуаниды.** В настоящее время из препаратов этого класса используется только метформин. Механизм действия

метформина состоит в снижении продукции глюкозы печенью и ИР мышечной и жировой ткани. Метформин оказывает мягкое, плавное сахароснижающее действие, но при этом снижает HbA1c на 1,5–2,0%. При использовании в режиме монотерапии практически не вызывает гипогликемии, нейтрален по отношению к массе тела или умеренно ее снижает, способствует снижению гиперлипидемии. Широко обсуждаются антионкогенные свойства метформина и его благоприятные эффекты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Основным противопоказанием вследствие повышения риска лактатацидоза являются состояния, ведущие к гипоксии, в том числе сердечная и дыхательная недостаточность, алкогольная болезнь, анемия, острый инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек более IIIa стадии (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Препарат не должен применяться в течение 48 ч до и после рентгеноконтрастных исследований (поскольку в случае развития контрастиндуцированной нефропатии резко возрастает риск лактатацидоза). Благодаря действию, направленному на основные патогенетические механизмы развития СД типа 2, низкому риску развития гипогликемии и отсутствию повышения массы тела на фоне его приема метформин остается основным препаратом выбора для старта терапии у пациентов с СД типа 2. Уникальное его свойство – возможность комбинации с любыми применяемыми в настоящее время ПССП. При отсутствии противопоказаний метформин может использоваться на всех этапах лечения СД типа 2 – от старта терапии до комбинации с инсулином.

**Тиазолидиндионы.** Механизм действия пиоглитазона состоит в снижении ИР и повышении транспорта глюкозы в ткани посредством активации рецепторов PPAR (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом). Препарат может применяться в сочетании с метформином. Как и для метформина, для пиоглитазона характерно мягкое, плавное, но менее выраженное сахароснижающее действие – он снижает HbA1c на 0,5–1,4%, а также дает мощный гиполлипидемический эффект, снижая уровень триглицеридов и повышая уровень липопротеидов высокой плотности. Пиоглитазон не повышает сердечно-сосудистый риск, более того, в ряде исследований были отмечены его кардиопротективные эффекты. Однако, терапия тиазолидиндионами ассоциируется с достоверным повышением риска хронической сердечной недостаточности. Серьезным осложнением, особенно у женщин в постменопаузе, является повышение риска развития остеопороза и переломов.

Препарат может рассматриваться как вариант старта терапии при HbA1c 6,5–7,5% в случае непереносимости или противопоказаний к препаратам 1-го ряда (метформин, иДПП4 и агПП1) или в комбинации с другими ПССП на последующих этапах (комбинация тиазолидиндиона с инсулином противопоказана вследствие угрозы развития сердечной недостаточности).

**Препараты, стимулирующие секрецию инсулина. Препараты сульфонилмочевины** – глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, глипизид. ПССП этого класса разработаны первыми (в 1950-х годах) и относятся к числу наиболее часто применяемых вследствие высокой сахароснижающей эффективности – снижают уровень HbA1c на 1,5–2,5%. Алгоритм ADA и Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD) приравнивает его использование на 2-м этапе интенсификации терапии к назначению базального инсулина [7]. Препараты сульфонилмочевины опережают другие ПССП по риску развития гипогликемии и повышению массы тела. Однако, группа этих препаратов обладает высокой вариабельностью побочных эффектов внутри класса. Вследствие мощной стимуляции секреции инсулина и развития выраженной гиперинсулинемии, в том числе между приемами пищи, терапия глибенкламидом сопряжена с наиболее высоким риском развития гипогликемии, особенно в группах риска (пожилые; пациенты с ишемической болезнью сердца и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией; автономной нейропатией – снижением или отсутствием распознавания гипогликемии); нарушением функции почек: при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препарат абсолютно противопоказан. На необходимость осторожности при назначении терапии глибенкламидом указывают и ведущие рекомендации в мире по лечению СД типа 2. Согласно заключению экспертов, при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% глибенкламид исключен из числа стартовых сахароснижающих средств (даже из группы резерва). При этом рекомендуется назначение гликлазида МВ или глимепирида. Гликлазид МВ, глимепирид и глюренорм можно безопасно применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [2].

**Меглитиниды.** Представители этого класса – репаглинид и натеглинид (в Республике Беларусь не зарегистрированы). Стимулируют секрецию инсулина β-клетками, но действуют на другие рецепторы, нежели препараты сульфонилмочевины. Оказывают достаточно выраженное, но короткое (3–4 ч) сахароснижающее действие – кратность приема соответствует числу приемов пищи, практически

не влияют на гликемию натощак, уступают по эффективности метформину и препаратам сульфонилмочевины: снижают уровень HbA<sub>1c</sub> на 0,5–1,5%. Спектр побочных эффектов и место в алгоритме терапии аналогичны таковым у препаратов сульфонилмочевины.

**Препараты, блокирующие всасывание глюкозы.** Ингибиторы α-глюкозидазы – средства, конкурентно ингибирующие ферменты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), участвующие в расщеплении и связывании углеводов. Единственный представитель этого класса в Беларуси – акарбоза. В соответствии с механизмом действия, препарат снижает только уровень постпищевой гликемии, дает слабый сахароснижающий эффект (снижает HbA<sub>1c</sub> на 0,5–0,7%), в режиме монотерапии применяется редко, может комбинироваться с любыми препаратами. В режиме монотерапии не вызывает гипогликемии. Снижает риск развития СД типа 2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

**Препараты инкретинового ряда** (аГПП1 и иДПП4). Это 2 новых класса ПССП. В основе их действия – эффект ГПП1, являющегося гормоном ЖКТ. Этот гормон стимулирует секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Комплексный механизм действия ГПП1: 1) глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; 2) глюкозозависимое подавление секреции глюкагона; 3) замедление эвакуации пищи из желудка; 4) центральное действие, связанное с ускорением насыщения и уменьшением аппетита. В экспериментальных моделях выявлено увеличение массы функционирующих β-клеток (это свойство препарата пока не подтверждено в клинических условиях). Действие этих препаратов строго глюкозозависимое, т.е. проявляется только при повышенном уровне глюкозы в крови; при нормализации гликемии препараты не стимулируют секрецию инсулина и не подавляют секрецию глюкагона, поэтому риск развития гипогликемии на фоне терапии ими очень низкий. Еще одно преимущество препаратов инкретинового ряда – отсутствие повышения массы тела (на фоне приема иДПП4) или ее снижение (при терапии аГПП1). Общие противопоказания связаны с крайне осторожным назначением у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

иДПП4 – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин – препараты для перорального применения. В отношении снижения массы тела эффект менее выражен, чем у аГПП1. В отличие от аГПП1 они не влияют на моторику ЖКТ и не вызывают связанных с этим нежелательных явлений (тошнота, рвота и т.д.). Эти препараты являются средствами 1-го ряда (наряду с метформинем) при

начале сахароснижающей терапии у лиц с исходным уровнем HbA<sub>1c</sub> 6,5–7,5%; иДПП4 высокоэффективны в комбинации с метформинем.

аГПП1 – эксенатид, лираглутид (Виктоза) – препараты в инъекционной форме для подкожного введения. Представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные эндогенному ГПП1. В настоящее время известно, что эндогенный инкретин – ГПП-1 обеспечивает до 70% глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками и подавляет продукцию глюкагона α-клетками, являясь регулятором гомеостаза глюкозы в организме. ГПП-1 способствует уменьшению жировой массы тела за счет снижения аппетита и обладает рядом дополнительных эффектов (гипотензивные, гиполипидемические). Кроме того, ГПП-1 стимулирует пролиферацию β-клеток и подавляет их апоптоз. Препарат данного класса – **ликсисенатид** – положительно зарекомендовал себя в лечении острого коронарного синдрома. Установлено, что у больных СД типа 2 снижена концентрация и активность инкретинов. Принимая во внимание глюкозозависимое действие инкретинов, связанный с этим чрезвычайно низкий риск развития гипогликемий, а также положительное влияние этого класса препаратов на липидный обмен и артериальное давление у больных СД, именно врачи-терапевты, ВОП могли бы максимально широко использовать данный класс препаратов на самых ранних стадиях лечения СД типа 2.

Препараты иДПП4 и аГПП1 могут применяться на любых этапах лечения СД типа 2 как в режиме монотерапии, так и в комбинации с любыми ССП, в том числе с базальным инсулином. Если приоритетом является дополнительное снижение массы тела, предпочтителен аГПП1.

**Препараты, повышающие экскрецию глюкозы с мочой** – ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины). Представители этого нового класса сахароснижающих средств – дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин (в Республике Беларусь не зарегистрированы) – снижают уровень HbA<sub>1c</sub> в среднем на 0,5–1% по сравнению с плацебо. Их механизм действия заключается в подавлении натрийглюкозного котранспортера 2 типа в проксимальных канальцах нефронов, что приводит к снижению реабсорбции глюкозы и повышению ее экскреции с мочой до 80 г/день. Благодаря инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы SGLT2 могут применяться на любой стадии СД 2 типа, в том числе при значительном снижении секреции инсулина. Дополнительные потенциальные преимущества: умеренное снижение массы тела (примерно 2 кг

со стабилизацией в течение 6–12 мес) и устойчивое снижение систолического и диастолического артериального давления (примерно 2–4/1–2 мм рт. ст). Побочный эффект препаратов – повышение частоты урогенитальных инфекций. По причине возникновения возможной дегидратации необходимо применять с осторожностью у пожилых лиц и пациентов любого возраста, принимающих диуретики или имеющих признаки гиповолемии. В связи с регистрацией в краткосрочных исследованиях частоты переломов верхних конечностей у пациентов, принимающих канаглифлозин, проводится дальнейший мониторинг этого препарата.

**Инсулинотерапия.** Назначение инсулина пациентам с СД типа 2 – наиболее эффективный метод интенсификации терапии и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютное показание к назначению инсулинотерапии – развитие кетоацидоза, как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена.

**Перевод на инсулинотерапию показан:**

- при кетоацидозе;
- лицам с впервые выявленным СД типа 2 при уровне HbA<sub>1c</sub> > 9% и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (жажда, полиурия, снижение массы тела и т.д.);
- лицам с анамнезом СД типа 2 при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других ПССП;
- при наличии противопоказаний к назначению других ПССП или их непереносимости;
- при необходимости оперативного вмешательства, наличии острых интеркуррентных заболеваний и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена.

Следует учесть, что перевод на инсулинотерапию сам по себе не является гарантией достижения целевой гликемии. Необходимо обучение пациентов соответствующим методам самоконтроля, диетотерапии на фоне приема инсулина (подсчет углеводов по системе ХЕ), правилам адаптации дозы инсулина к потребляемому количеству углеводов, правилам профилактики гипогликемии и ее купирования. Наиболее распространенный вариант инициации инсулинотерапии – базальный режим в сочетании с пероральными ССП. Инсулинотерапию интенсифицируют: если индивидуальные цели терапии не достигнуты при предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес.; дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии) и режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

В недавних исследованиях для ведения пациентов с поздними стадиями диабета, у которых бывает сложно достичь контроля гликемии, предлагается новый подход – комбинация агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (как короткодействующих, так и более новых лекарственных форм для применения один раз в неделю) с базальным инсулином. Показана эквивалентная или даже несколько более высокая эффективность такой комбинации по сравнению с добавлением прандиального инсулина при более низкой частоте гипогликемических состояний и снижении массы тела. Агонисты рецепторов ГПП-1 являются предпочтительным вариантом для больных с более выраженным ожирением и которые плохо переносят режим многократных инъекций инсулина. Пациентов, которые не ответили адекватно на добавление к базальному инсулину агонистов рецепторов ГПП-1, следует перевести на прандиальный инсулин в составе базально-болюсной схемы инсулинотерапии. У некоторых пациентов на данной стадии заболевания может быть рассмотрено добавление ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа (глифлозинов), что может улучшить контроль гликемии и снизить потребность в инсулине. Это может быть хорошим решением для больных с ожирением и выраженной инсулинорезистентностью, нуждающихся в высоких дозах инсулина. Другим, более старым, вариантом является добавление тиазолидиндионов (обычно пиоглитазона), которые также обладают инсулиносберегающим эффектом и могут приводить к дополнительному снижению уровня HbA<sub>1c</sub>, но при этом способствуют прибавке веса, вызывают задержку жидкости и повышают риск развития сердечной недостаточности. Таким образом, на данной стадии заболевания тиазолидиндионы можно применять в низких дозах и только при условии очень тщательного мониторинга пациента. Определенную роль в ведении больных, нуждающихся в очень высоких ежедневных дозах инсулина, играют также концентрированные инсулины, которые позволяют уменьшить объем инъекции. Однако их следует назначать с осторожностью, при условии тесного взаимодействия с пациентом и фармацевтом относительно адекватного дозирования [4].

С учетом быстрого увеличения количества пациентов СД типа 2, необходимостью их ведения врачами первичного звена, обучение врачей-терапевтов современным аспектам терапии СД типа 2 должно быть расширено и продолжено. Оправдано более широкое и раннее назначение гипогликемических средств с минимальным риском развития гипогликемий на стадии обращения пациента с СД типа 2 к врачу первичного звена.



### **Литература**

1. Дедов, И. И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). // И. И. Дедов, М. В. Шестакова и др. // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (1S). – С. 1–112.

2. Дедов, И. И. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов и др. // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 98–108.

3. Майоров, А. Ю. Оценка эффективности обучения участковых терапевтов по программе управления сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Майоров, Е. В. Суркова, И. И. Дедов // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 87–92.

4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (1). – P. 1–93.

5. DeFronzo, R. A. Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 667–687.

6. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th Edition. 2013. (15)

7. Inzucchi, S. E. Management of Hyperglycemia 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. / S. E. Inzucchi, R. M Bergenstal et al. // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 140–149.

8. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard et al. // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–357.

9. Skyler, J. S. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. / J. S. Skyler, R. Bergenstal et al. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 32 (1). – P. 187–192.

Поступила 16.10.2015 г.