

Б.Н. Маньковский, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Ведение пациентов с СД 2 типа: строгое следование стандартам или индивидуализация лечения?

В последние годы в медицинском сообществе активно обсуждается вопрос о том, должен ли врач неукоснительно следовать алгоритмам и принципам лечения, рекомендуемым авторитетными международными организациями и МЗ Украины, или же он может персонализировано подходить к выбору терапии у каждого пациента?

Дать однозначный ответ на этот вопрос невозможно, поскольку каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. С одной стороны, в практических руководствах (алгоритмах, консенсусах) суммирована современная доказательная база по той или иной патологии, рекомендуются стандартизированные методы диагностики и терапевтические средства, эффективность и безопасность которых подтверждена с позиций доказательной медицины. Строгое следование этим руководствам можно в первую очередь рекомендовать терапевтам и врачам общей практики, которые в условиях ограниченного времени принимают большое количество пациентов с различной патологией. Они не могут и по большому счету не должны владеть информацией о диагностике и лечении всех заболеваний, с которыми им приходится сталкиваться, на таком же уровне, как врачи узкой специализации.

С другой стороны, следует признать, что ни одно практическое руководство не может учесть все индивидуальные характеристики пациентов и другие нюансы, которые могут возникать в реальной клинической практике. Постулат «лечить не болезнь, а больного», предложенный еще в XVIII веке классиком русской медицины Матвеем Яковлевичем Мудровым, не утратил актуальности и сегодня. Более того, именно такой подход является залогом высокой эффективности лечения.

Поэтому в работе врачей узкой специализации, в частности эндокринологов, оптимальным можно считать следующий подход: знать и обязательно учитывать современные рекомендации по диагностике и лечению той или иной патологии, но в то же время индивидуально подходить к выбору схемы терапии у каждого пациента.

Каким должен быть целевой уровень гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа?

В настоящее время основные международные руководства по лечению СД 2 типа рекомендуют следующие целевые значения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}): консенсус Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) и рекомендации ADA – <7%; рекомендации Международной диабетической федерации (IDF) и консенсус Американской ассоциации клинических эндокринологов (AAACE) и Американской коллегии эндокринологов (ACE) – ≤6,5%.

Вопрос целесообразности строгого следования стандартам в диабетологии, в частности необходимости достижения целевых показателей HbA_{1c} у всех без исключения больных, приобрел особую актуальность после завершения нескольких масштабных клинических испытаний по оценке эффективности интенсивной сахароснижающей терапии при СД 2 типа (VADT, ACCORD и ADVANCE). Эти исследования были проведены с одной целью – установить, можно ли с помощью снижения показателей гликемии почти до нормального физиологического уровня сократить риск микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Кратко напомним их результаты.

В исследовании VADT не выявили клинически и статистически значимых преимуществ более интенсивной сахароснижающей терапии (достигнуто снижение HbA_{1c} в среднем до 6,9% по сравнению с 8,4% в группе стандартного лечения) в отношении частоты сердечнососудистых осложнений. Исследование ACCORD продемонстрировало повышение риска общей смерти на 22% и сердечнососудистой смерти на 35% в группе интенсивной, можно даже сказать агрессивной, сахароснижающей терапии (средний уровень HbA_{1c} составил 6,4% по сравнению с 7,5% в группе сравнения). В то же время в исследовании ADVANCE в группе интенсивного гликемического контроля (средний уровень HbA_{1c} 6,5% по сравнению с 7,3% в группе сравнения) было получено достоверное снижение суммарного риска микро- и макрососудистых осложнений на 10%. Таким образом, в исследованиях ADVANCE и ACCORD были достигнуты целевые и приблизительно одинаковые показатели HbA_{1c} (6,5 и 6,4% соответственно),

но в то же время получены совершенно различные результаты. Возможным объяснением этого различия может быть тот факт, что в ADVANCE использовали менее агрессивный, пошаговый подход к интенсификации терапии, а также реже использовали тиазолидиндионы и инсулин. В этом исследовании лечение основывалось на применении гликлазида MR в качестве стартового препарата с последующим добавлением к нему (в случае необходимости) других сахароснижающих средств (метформина, тиазолидиндионов, инсулина).

Противоречивые результаты вышеперечисленных исследований и особенно досрочное прекращение гипогликемической ветви ACCORD в связи с повышением смертности больных в группе интенсивной сахароснижающей терапии заставили диабетологов задуматься над тем, следует ли стремиться к достижению целевого уровня HbA_{1c}, особенно такого жесткого, как в рекомендациях IDF и консенсусе AAACE/ACE (≤6,5%), у всех больных СД 2 типа. Ответ на этот вопрос сегодня скорее отрицательный.

По всей видимости, не стоит стремиться к полной нормализации гликемии (достижению целевого уровня HbA_{1c} ≤6,5%) у всех без исключения пациентов с СД 2 типа, так как у отдельных категорий больных это может быть опасным. В то же время у некоторых групп больных целевой уровень HbA_{1c} может быть еще жестче, чем рекомендовано в современных практических руководствах, при условии, что его удастся достичь без значительного увеличения риска гипогликемии.

Определить подгруппы больных, у которых интенсивный гликемический контроль является безопасным и приводит к улучшению прогноза, помогли подгрупповые анализы результатов вышеупомянутых клинических испытаний. Даже в исследовании ACCORD были выделены категории больных, у которых на фоне интенсивной сахароснижающей терапии смертность не только не повышалась, но и даже снижалась. Это были лица без сердечнососудистых событий в анамнезе и/или с уровнем HbA_{1c} <8%. Похожие данные были получены и в субанализе результатов ADVANCE – лучшие результаты интенсивный гликемический контроль обеспечивал у лиц с исходным уровнем HbA_{1c} <7,5%, с длительностью диабета до 5 лет и без микро- и макрососудистых осложнений в анамнезе.

Таким образом, к достижению нормогликемии (HbA_{1c} ≤6,5% или даже ≤6,1%) необходимо стремиться у пациентов относительно молодого возраста, с впервые выявленным СД 2 типа или с не очень длительным течением заболевания, с большой прогнозируемой продолжительностью жизни, без выраженных микрососудистых осложнений и сердечнососудистых заболеваний в анамнезе. Это больные, для которых потенциальная гипогликемия не представляет фатальной угрозы. Следует отметить, что СД 2 типа постоянно «молодеет», его диагностика улучшается, поэтому количество пациентов, которым показан жесткий гликемический контроль, постоянно растет.

В то же время у пациентов с длительным течением СД 2 типа и наличием осложнений, с небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни (пожилой возраст, тяжелое сопутствующее заболевание), тяжелой гипогликемией в анамнезе (особенно при неспособности распознавать гипогликемию), а также у больных, перенесших одну или несколько сердечнососудистых катастроф, гипогликемия с высокой вероятностью может привести к нарушению сердечной деятельности и летальному исходу. Поэтому у этой категории больных агрессивная сахароснижающая терапия является неприемлемой, хотя и допускать выраженную гипергликемию у них также нельзя из-за риска развития гиперосмолярной комы и более быстрого прогрессирования осложнений диабета. Целевым в данном случае является уровень HbA_{1c} 7–7,5%.

При определении целевого уровня HbA_{1c}, следовательно, и тактики сахароснижающей терапии необходимо учитывать не только медицинские, но и социальные факторы.



Б.Н. Маньковский

У пациентов, работа которых связана с определенным риском для них и/или окружающих людей (водитель пассажирского транспорта, высотник и т.д.), следует свести к минимуму риск гипогликемии. Поэтому в таких случаях недопустима агрессивная сахароснижающая терапия и целевой уровень HbA_{1c} может быть немного выше. Подобная рекомендация касается также пожилых больных, которые проживают одни, так как высока вероятность того, что им не смогут своевременно оказать помощь в случае развития тяжелой гипогликемии.

С чего начинать терапию СД 2 типа?

Согласно алгоритму-консенсусу EASD/ADA лечение пациентов с впервые выявленным СД 2 типа следует начинать с модификации образа жизни (диетотерапии и физических упражнений) и метформина. В то же время и врачи, и пациенты нередко интересуются, можно ли компенсировать СД 2 типа с помощью только немедикаментозных методов. Такая возможность есть, но далеко не у всех больных.

Если уровень HbA_{1c} у пациента не превышает 7,5% и он готов придерживаться диеты и выполнять рекомендуемые физические упражнения, то в таком случае лечение может быть начато с модификации образа жизни (при условии регулярного контроля гликемии).

Но следует признать, что в реальной клинической практике большинство пациентов не выполняют или плохо выполняют рекомендации врача по диете и физической активности и, соответственно, не достигают компенсации заболевания. Поэтому в случаях, когда лечение начато с модификации образа жизни, но через 3 месяца целевой уровень HbA_{1c} не достигнут, или когда исходный уровень HbA_{1c} превышает 7,5%, надеяться только на эффективность модификации образа жизни не стоит. У таких пациентов немедикаментозная терапия должна быть обязательно дополнена пероральными сахароснижающими препаратами.

Всегда ли метформин должен быть стартовым препаратом для пероральной сахароснижающей терапии, как это рекомендовано в консенсусе EASD/ADA?

Прежде всего следует напомнить, на чем основывается эта рекомендация. Выбрать метформин в качестве препарата первой линии для лечения СД 2 типа позволили результаты исследования UKPDS, в котором было показано, что применение только этого сахароснижающего средства приводит к снижению риска макрососудистых осложнений. Однако нельзя забывать о том, что снижение риска развития макрососудистых осложнений СД 2 типа на фоне метформина в исследовании UKPDS было получено в небольшой группе пациентов (около 350 человек) с избыточной массой тела. Сегодня диабетологи ведут активную дискуссию о том, можно ли экстраполировать данные, полученные в столь небольшой когорте тучных пациентов, на всех больных СД 2 типа. Кроме того, метформин в этом клиническом испытании сравнивали со старыми производными сульфонилмочевины – хлорпропамидом и глибенкламидом, один из которых в настоящее время вообще не используется, а другой согласно консенсусу EASD/ADA не рекомендуется применять в связи с не очень благоприятным профилем безопасности.

Поставить точку в дискуссии по поводу того, какой препарат следует избрать для инициальной сахароснижающей монотерапии, могло бы прямое сравнительное исследование, в котором каждая группа получала бы только одно современное сахароснижающее средство в качестве стартового препарата (например, производное сульфонилмочевины vs метформин). Однако провести такое исследование достаточно сложно ввиду ряда объективных причин. Одна из них – необходимость через

некоторое время интенсифицировать терапию, добавляя другие сахароснижающие препараты, в силу прогрессирующего характера СД 2 типа. Это затрудняет оценку эффективности препаратов, выбранных для стартовой монотерапии.

Но даже если принять точку зрения о том, что данные, полученные в небольшой группе тучных больных СД 2 типа, можно экстраполировать на всех пациентов с этим заболеванием и, следовательно, рекомендовать только метформин в качестве стартового препарата, то все равно необходимо помнить о достаточно широком спектре и высокой частоте противопоказаний к назначению этого сахароснижающего средства.

К ним относятся сердечная, легочная, почечная, печеночная недостаточность, проведение рентгеноконтрастных исследований с применением йодсодержащих препаратов и злоупотребление алкоголем, что не является редкостью в нашей стране. Медикаментозное лечение таких пациентов следует начинать с препаратов сульфонилмочевины. Кроме того, производные сульфонилмочевины могут быть стартовым препаратом у лиц с СД 2 типа без ожирения.

Какой комбинации отдать предпочтение, когда сахароснижающая монотерапия оказалась недостаточно эффективной?

Как уже неоднократно отмечалось, в силу прогрессирующего характера СД 2 типа и неуклонного снижения функции β -клеток практически у всех пациентов рано или поздно возникает необходимость в интенсификации терапии — добавлении сахароснижающих препаратов других групп.

Согласно консенсусу EASD/ADA усиление терапии необходимо в тех случаях, когда через 3 месяца монотерапии целевой уровень HbA_{1c} не достигнут или его не удалось удержать. Кроме того, необходимость в назначении комбинированной терапии возникает при впервые выявленном СД 2 типа, когда исходный уровень HbA_{1c} превышает 9% и маловероятно, что монотерапия позволит достичь компенсации заболевания.

Согласно алгоритму-консенсусу EASD/ADA наиболее изученными комбинациями сахароснижающих средств являются: метформин + препарат сульфонилмочевины и метформин + базальный инсулин. Альтернативный подход, имеющий меньшую доказательную базу, заключается в добавлении к метформину пиоглитазона или агониста глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Есть еще один вариант, пока не предложенный в алгоритме EASD/ADA в связи с недавним появлением этих препаратов на фармацевтическом рынке, — добавление к метформину ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В каких ситуациях каждая из перечисленных комбинаций будет наиболее оправданной?

При выборе препарата второго ряда следует учитывать как профиль безопасности (с учетом противопоказаний, сопутствующей патологии и риска гипогликемии у пациента), так и потенциал его сахароснижающего действия. Не менее важны стоимость лечения и удобство применения.

В большинстве случаев с точки зрения соотношения эффективности, безопасности, цены и удобства применения оптимальной является комбинация метформина и препарата сульфонилмочевины.

Что касается добавления базального инсулина к метформину в качестве второго шага в лечении СД 2 типа, то такой вариант трудноосуществим в реальной клинической практике в связи с желанием пациентов избежать инъекционного введения препарата. Кроме того, при проведении инсулинотерапии возрастает риск гипогликемических состояний и повышения массы тела. Поэтому инсулин лучше назначать в качестве терапии третьего ряда — в дополнение к комбинации метформина и препарата сульфонилмочевины, когда с помощью двойной терапии не удалось достичь компенсации или удержать ее. Инсулин как препарат второго ряда (в дополнение к одному пероральному сахароснижающему средству) следует назначать при выраженной декомпенсации заболевания ($HbA_{1c} > 10\%$). Предпочтительным при СД 2 типа является назначение инсулина с однократным введением в сутки. При выборе схемы инсулинотерапии необходимо учитывать образ жизни и режим питания пациента. Например, больным, которые привыкли делать частые перекусы, лучше назначать человеческие инсулины короткого действия с пиком через 2-3 ч после введения, в то время как пациентам, которые принимают пищу 2-3 раза в день, больше подойдут аналоги инсулина короткого действия.

Если на фоне сахароснижающей монотерапии показатель HbA_{1c} превышает целевой уровень всего на несколько десятых процента (составляет приблизительно 7,5-7,6%), то в таких случаях препаратами выбора в дополнение к метформину могут быть ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин). Их потенциал в отношении снижения HbA_{1c} составляет в среднем 0,6-0,8%, что позволяет этой категории больных достигать компенсации диабета с меньшим риском гипогликемии, чем, например, при назначении производных сульфонилмочевины. Дополнительным преимуществом ингибиторов ДПП-4 является отсутствие повышения массы тела на фоне терапии, что немаловажно для некоторых пациентов. Но все же не стоит переоценивать возможности ингибиторов ДПП-4, назначая их пациентам с уровнем HbA_{1c} выше 8%.


Еще одна группа препаратов, действие которых также основано на инкретиновом эффекте — агонисты ГПП-1 (например, экзенатид). В отличие от ингибиторов ДПП-4 их применение способствует существенному снижению массы тела, что положительно отражается на контроле гликемии. Поэтому агонисты ГПП-1 могут быть препаратами второго ряда (в дополнение к метформину или препарату сульфонилмочевины) у пациентов с СД 2 типа и ожирением, которые готовы вводить препарат парентерально. Агонисты ГПП-1 — дорогостоящие препараты,

однако решение о том, может ли при наличии показаний больной позволить себе такую терапию, должен принимать он сам, а не лечащий врач. Задача врача — объяснить пациенту преимущества и недостатки каждого из предложенных ему вариантов лечения, включая экономический аспект, а пациент на основании полученной информации должен сделать выбор.

Еще одним вариантом комбинированной терапии в алгоритме-консенсусе EASD/ADA является добавление к метформину пиоглитазона. Однако хочу напомнить, что тиазолидиндионы — это класс препаратов, безопасность которых ставится сегодня под сомнение. В прошлом году с фармацевтического рынка был отозван розиглитазон в связи с доказанной способностью повышать риск инфаркта миокарда. И хотя этот эффект не оказался классовым, у пиоглитазона также имеется ряд существенных недостатков. Он может вызывать отеки и застойную сердечную недостаточность, а также деминерализацию костной ткани, что очень актуально у пожилых пациентов. Кроме того, терапия пиоглитазоном сопровождается существенной прибавкой массы тела. Поэтому в настоящее время соотношение эффективность/безопасность пиоглитазона вынуждает нас удерживаться от применения этого препарата.



Українська діабетологічна асоціація



Сахарний діабет представляє собою важку не тільки медичну, але і соціальну проблему. В Україні зареєстровано більше мільйона пацієнтів з діабетом, причому більше 180 тисяч з них надається в щоденному введенні інсуліну. В 2006 році Організація Об'єднаних Націй прийняла спеціальну резолюцію, в якій призвала уряди всіх країн активізувати зусилля по профілактиці і ліченню сахарного діабета і його ускладнень.

С метою значительного покращення якості життя і медичної допомоги больним сахарним діабетом в Україні була прийнята державна програма «Сахарний діабет».

Во всіх розвинутих країнах світу успішно функціонують національні діабетологічні організації, що об'єднують лікарів, інших медичних працівників, учених і всіх людей, інтегруючись проблемою сахарного діабета.

В нашій країні по ініціативі групи лікарів і учених створена Українська діабетологічна асоціація, яка представляє собою добровільну громадську організацію з можливістю як індивідуального, так і колективного членства на основі общности інтересів з метою проведення активної діяльності в області лікування сахарного діабета, профілактики ускладнень захворювання, здійснення наукових досліджень в сфері експериментальної і клінічної діабетології.

Основна ціль діяльності асоціації заключається в содействі покращенню медичної допомоги людям, болячим сахарним діабетом, збільшенню тривалості життя пацієнтів з діабетом при покращенні її якості шляхом проведення освітніх програм для медичних працівників і больних діабетом, содействования і проведення наукових досліджень в області клінічної і експериментальної діабетології.

Членство в асоціації являється добровільним і безплатним. Член асоціації може приймати активне участь во всіх проведених їм заходах.

Для реєстрації в якості члена Української діабетологічної асоціації пропонуємо вам заповнити заявку.

Благодарим за ваш інтерес к работе Української діабетологічної асоціації і виражаємо надію, що спільними зусиллями ми зможемо содействувати покращенню якості життя пацієнтів з сахарним діабетом.

С уважением,
 голова правління Української діабетологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, член-корреспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Б. Маньковський
Маньковський Б.Н.

**Заявка № _____ на отримання
сертифіката дійсного члена Української діабетологічної асоціації**

- ПІБ* _____
Прізвище, ім'я, по батькові
- Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____
- Професійні дані
 Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____
- Місце роботи
 Повна назва закладу _____
 Повна адреса закладу _____
- Відомча належність: (підкреслити) МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, НАМН, ЛОО або ін.
- Домашня адреса
 Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____
 Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____
- Контактні телефони
 Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____
- E-mail _____

*Я, (підпис) _____ надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої у анкеті мети

Для отримання сертифіката члена УДА заповнену анкету необхідно вислати по адресу:
 04050, г. Київ, ул. Глибочицька, д. 28, офіс 506.
 По вопросам членства в Українській діабетологічній асоціації звертатися к секретарю УДА
 Марині Бакуменко, тел. 050-358-53-52.