

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Мохорт Т.В., Шишко Е.И., Мохорт Е.Г., Билодид И.К.,  
Шепелькевич А.П., Шишко О.Н.

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

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК

ББК

С

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

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

**Р е ц е н з е н т ы:** канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» А.А.Романовский; канд. мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доцент Л.В.Никонова.

Современная комплексная терапия сахарного диабета 2-го типа: учебно-метод. пособие: учеб - метод. пособие/ Т.В. Мохорт [и др.]. – Минск: БГМУ, 2018. – с.

ISBN

В издании обобщены современные методы антигипергликемической терапии сахарного диабета 2-го типа на основе доказательной медицины.

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

УДК

ББК

ISBN

© УО «Белорусский  
государственный  
медицинский университет, 2018

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГТ – антигипергликемическая терапия
- АГ - артериальная гипертензия
- БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный пептид
- ГПП-1 – глюкагоно-подобный пептид
- иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4
- иАПФ - ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента
- ИР – инсулинорезистентность
- ИП - ишемического preconditionирования
- ИМТ – индекс массы тела
- ИТ – инсулинотерапия
- НГЛТ - натрий-глюкозные котранспортеры
- НвА1с – гликированный гемоглобин
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СД2 – сахарный диабет 2-го типа
- СМ – сульфаниламочевина
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТЗД – тиазолидиндионы
- ТГ - триглицериды

## **ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Актуальность тактики выбора антигипергликемической терапии (АГТ) сахарного диабета 2 типа (СД2) определяется нарастающей распространенностью данного заболевания, нередко наличием у этих пациентов коморбидной патологии. Согласно данным Атласа

Международной Федерации диабета за 2017г. в мире с 2000г. количество пациентов в возрасте 20-79 лет увеличилось с 151 до 425 млн., причем прогнозные показатели не предусматривают снижения заболеваемости. При этом треть имеют ретинопатию с риском развития нарушений зрения, при СД в 10 раз чаще развиваются терминальные стадии нарушения функции почек, в 2-3 раза возрастает кардиоваскулярный риск и риск ампутаций конечностей. За период с 1985г. количество пациентов с СД 2 типа в РБ возросло с 50.989 до 299.596 человек (рис.1).

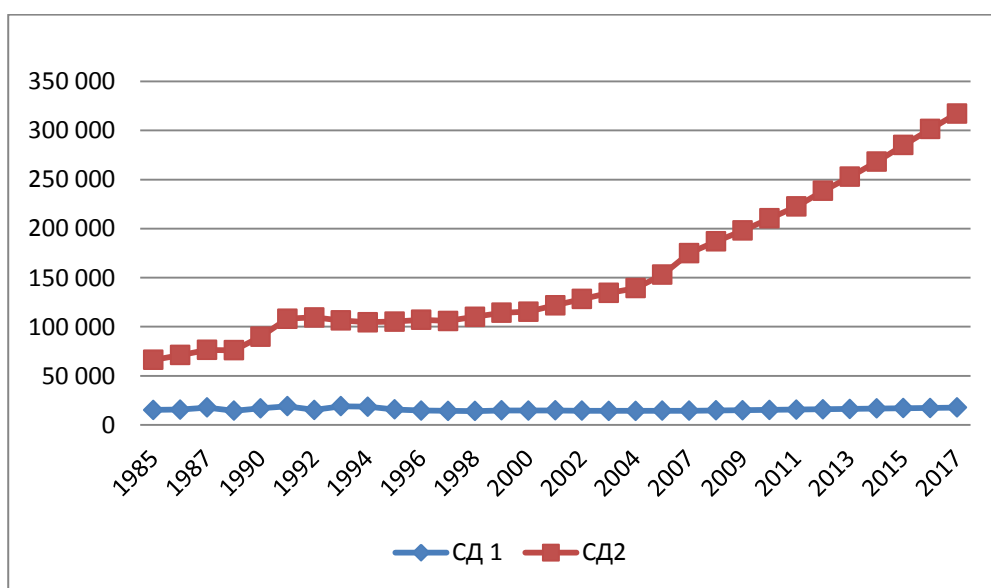


Рис.1 Количество пациентов с 1 и 2 типом сахарного диабета в РБ (1985-2017 гг.).

При определении тактики лечения СД2, несомненно, первоочередной задачей является обеспечение нормогликемии, так как плохой гликемический профиль усугубляет риск развития поздних осложнений. Причиной высокого уровня летальности при СД являются артериальная гипертензия (АГ) и её последствия, дислипидемия, микроангиопатия и микрососудистая ишемия миокарда, нейропатия (вегетативная), нарушения сердечного ритма, гипогликемические реакции. Известно, что каждый процент гликированного гемоглобина (HbA1c) повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний при СД, который превышает аналогичный в 2-3 раза у мужчин и в 3-5 раз у женщин того же возраста без СД; постпрандиальная гликемия лучше определяет риск

сердечно-сосудистых заболеваний, чем тощаковая. На рис. 2 приведены данные о пользе снижения уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% по результатам Великобританского проспективного исследования по изучению диабета у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, свидетельствующие о необходимости компенсации гипергликемии.

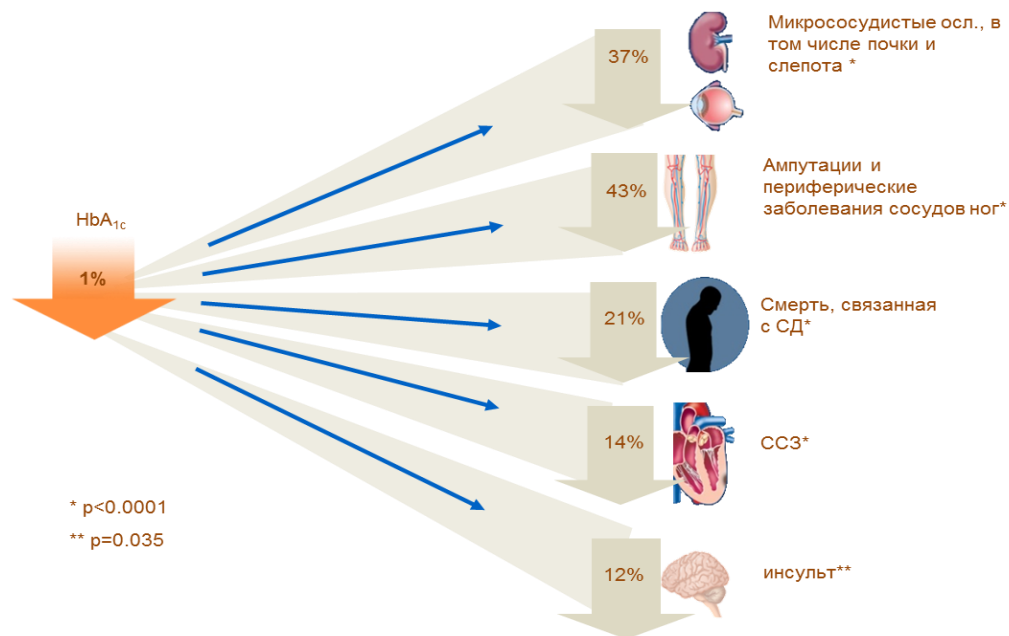


Рис.2. Снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% ассоциировано со снижением риска развития осложнений

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

Отдельно следует отметить, что СД2 вследствие олигосимптомности, относится к поздно диагностируемым заболеваниям, поэтому верификация диагноза происходит, как правило, с опозданием. Согласно общепринятой точке зрения срок жизни с неустановленным диагнозом СД2 составляет в среднем 6 лет. Очевидно, что своевременное установление диагноза

возможно только при проведении активных мероприятий по его выявлению. В реальной практике верификация диагноза зачастую осуществляется при манифестации сердечно-сосудистой патологии.

Согласно национальным протоколам диагностики и лечения пациентов с СД2 в Республике Беларусь (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №764 от 02.07.2013г. «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-х 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;
- по уровню HbA1c более 6,5%.

Такой подход основан на исключении риска лабораторной погрешности и стрессовой гипергликемии. Необходимо помнить, что правила проведения стандартного теста на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы исключают возможность его проведения при наличии острой (или обострения хронической) интеркуррентной патологии, способной вызвать гипергликемию, а также отсутствия ограничения приема углеводов перед проведением исследования, которые регулярно нарушаются.

### **АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

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

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

Повышение гликемии является результатом поступления глюкозы в плазму крови, превышающего ее элиминации в условиях дефицита инсулина. Гипергликемия натощак напрямую связана с увеличением образования глюкозы в печени, а в постпрандиальном состоянии поддержание гипергликемии является результатом сочетания недостаточного подавления поступления глюкозы, дефекта стимуляции выработки инсулина и его действия по утилизации глюкозы в тканях-мишенях, в основном в скелетных мышцах. При повышении глюкозы 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 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 инсулиноотропный пептид (ГИП), также

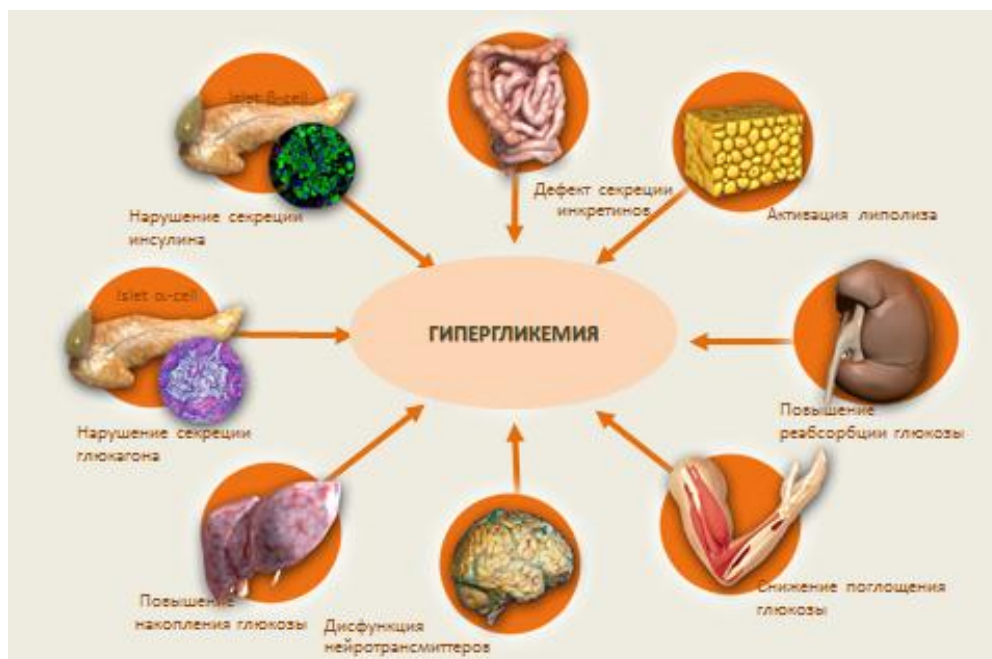
вливают на развитие СД<sub>2</sub>, но остается неясным, являются ли эти изменения первичными или вторичными дефектами. У большинства пациентов с СД<sub>2</sub>, особенно с ожирением, характерной чертой является резистентность к инсулину в тканях-мишенях (печень, мышцы, жировая ткань, миокард), что приводит 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.

Таким образом, современные представления о патогенезе СД<sub>2</sub> не ограничиваются констатацией наличия инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции  $\beta$ -клетки. Доказано, что в патогенезе СД<sub>2</sub> играют роль (рис.3):

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

Действие АГТ направлено на устранение патофизиологических механизмов развития СД<sub>2</sub> или изменение физиологических процессов, связанных с аппетитом, поступлением и выведением питательных веществ. Гетерогенность СД<sub>2</sub> в зависимости от его развития должна быть учтена при определении оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента (рис.3).





*Рис. 3. Патогенез сахарного диабета 2-го типа*

### ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ

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

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

Гипогликемия вызывает активацию симпатической нервной системы, автономный нейроглюкопенический 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 НвА1с < 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 НвА1с в пределах 6,5–8 %. Рекомендуемые значения приведены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Целевые показатели НвА1с у различных категорий пациентов с СД2, %**

<b>Тяжелые осложнения и/или риск гипогликемий</b>	<b>Молодой возраст</b>	<b>Средний возраст</b>	<b>Пожилой возраст и/или планируемая продолжительность жизни менее 5 лет</b>
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 HbA1c. Идеальной рекомендацией является сопоставление уровня HbA1c и показаний гликемии в течение суток по данным самоконтроля (целевым уровнем глюкозы капиллярной плазмы натощак называется уровень 4,4–7,2 ммоль/л, а постпрандиальный пик не должен превышать 10 ммоль/л).

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

Класс	Препарат	Механизм действия в клетке	Основные физиологические эффекты	Преимущества	Недостатки	Цена
<b>Бигуаниды</b>	Метформин	Активирует АМФ-киназу	↓ продукции глюкозы печенью	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Большой опыт применения</li> <li>- Не влияет 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: ХБП, ацидоз, гипоксия, дегидратация и др. (↑ риск лактат-ацидоза)</li> </ul>	Низкая
<b>Препараты сульфанил-мочевины</b>	2-е поколение - Глибенкламид - Гликлазид - Гликвидон - Глимипирид	Закрывают калиевые АТФ каналы на мембране β-клеток	↑ Секреции инсулина	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Большой опыт применения</li> <li>- ↓ Риска развития микровакулярных осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Риск гипогликемии</li> <li>- Прибавка массы тела</li> <li>- Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности</li> <li>- Быстрое развитие резистентности</li> </ul>	Низкая
<b>Глиниды (регуляторы прандиальной гликемии)</b>	- Репаглинид - Натеглинид	Закрывают калиевые АТФ каналы на мембране β-клеток	↑ Секреции инсулина	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Постпрандиальной гликемии</li> <li>- Удобно дозировать (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>- Нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности</li> <li>- Частый прием (кратно количеству приемов пищи)</li> </ul>	Высокая
<b>ТЗД (тиазолидин-дионы)</b>	Пиоглитазон	Активируют ядерный транскрипционный фактор PPAR-γ	↑ Чувствительности к инсулину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Низкий риск гипогликемии</li> <li>- Эффективность сохраняется в течение длительного времени</li> <li>- ↑ ЛПВП</li> <li>- ↓ Триглицеридов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Прибавка массы тела</li> <li>- Периферические отеки / сердечная недостаточность</li> <li>- ↑ Риска переломов костей</li> <li>- ? ↑ Риска рака мочевого пузыря</li> </ul>	Высокая

<b>Ингибиторы всасывания глюкозы (<math>\alpha</math>-глюкозидазы)</b>	- Акарбоза - Миглителиол - Воглибоза	Ингибируют интестинальную $\alpha$ -глюкозидазу	Замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике	- Низкий риск гипогликемии - ↓ Постпрандиальной гликемии - ? ↓ Частоты сердечно-сосудистых событий - Нет системных эффектов	- В целом небольшой эффект на HbA1c - Желудочно-кишечные побочные эффекты - Необходимость частого приема препарата	Варьируется
<b>Ингибиторы ДПП-4 (глиптины)</b>	- Ситаглиптин - Вилдаглиптин - Саксаглиптин - Линаглиптин - Алоглиптин	Повышают постпрандиальную активность инкретинов (ГПП-1, ГИП), ингибируя активность ДПП-4	- ↑ Глюкозозависимой секреции инсулина - ↓ Секреции глюкагона	- Низкий риск гипогликемии - Хорошая переносимость	- В целом небольшой эффект на снижение HbA1c - Крапивница/ отек Квинке - ? Панкреатит	Высокая
<b>Агонисты рецепторов ГПП-1</b>	- Экзенатид - Экзенатид длительного высвобождения - Лираглютид - Лираглютид 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 $\beta$ -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
<b>Ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины)</b>	- Эмпаглифлозин - Канаглифлозин - Дапаглифлозин - Ипраглифлозин	Ингибирует рецепторы натрий-глюкозного-котранспортера 2 типа в почечных канальцах	- Инсулиннезависимое ↓ реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах - ↑ экскрецию глюкозы с мочой	- Низкий риск гипогликемии - Снижение веса - Снижение риска сердечно-сосудистых катастроф	- Генитальные микотические инфекции - Риск инфекций мочевыводящих путей - Риск гипотензии - Риск гиповолемии	Высокая
<b>Инсулин</b>	Человеческий - средней продолжительности действия (протамин, протафан,	Активируют рецепторы инсулина	- Улучшение утилизации глюкозы - ↓ Продукции глюкозы печенью	- Универсальная эффективность - Теоретически нелимитированная эффективность	- Риск гипогликемии - Прибавка массы тела - ? Митогенные эффекты - Инъекционная форма	Варьируется

	<p>генсулин Н, инсуман базал и др.)  - короткого действия (моноинсулин, актрапид, генсулин Р, инсуман рапид и др.)  Аналоги инсулина:  - ультракороткого действия (Лизпро, Аспарт, Глулизин)  - пролонгированного действия (Гларгин, Детемир)</p>			<p>- ↓ Риск микрососудистых осложнений</p>	<p>- Необходимость обучения пациента</p>	
--	---	--	--	--	--	--

Приложение. Гипогликемические препараты

## 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 Американского ассоциации клинических эндокринологов, на основании которых вырабатываются национальные рекомендации (рис.4.).

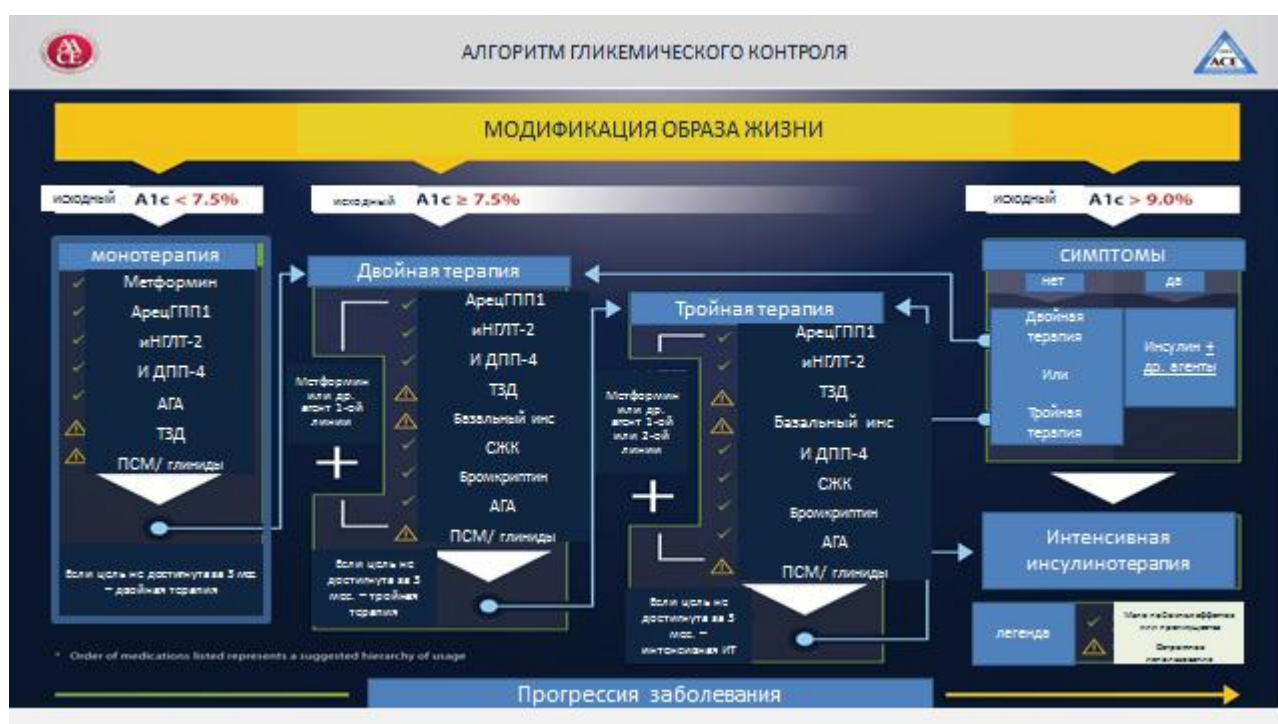


Рис.4. Алгоритм гликемического контроля

В настоящее время лечение СД2 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 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.

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

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

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

Несмотря на сложность выполнения всех рекомендаций по изменению образа жизни в общей группе вновь выявленных пациентов с СД2, при хорошей мотивации и уровнях HbA1c <7,5 % можно отложить инициацию лекарственной терапии на 3–6 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**

Согласно современным рекомендациям, монотерапия включает рекомендации по здоровому образу жизни и одновременное назначение метформина – препарата класса бигуанидов. Этот подход продиктован результатами исследования LOOK AHEAD, в котором было продемонстрировано, что коррекция образа жизни при СД2 даже при достижении снижения массы тела не обеспечивает адекватного уменьшения кардиоваскулярных рисков, что м.б. достигнуто при использовании метформина. В результате метформин является практически облигатным препаратом для пациента с СД2, что прослеживается во всех международных рекомендациях последнего десятилетия.

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

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

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

- потенциал, обеспечивающий предупреждение развития СД2 из предиабета;
- снижение кардиоваскулярного риска при комплексном использовании с инсулинотерапией при СД 1 типа;
- снижение риска развития рака различных локализаций и смертности от него;
- уменьшение жировых депозитов в печени при неалкогольной жировой болезни печени;
- пользу при лечении синдрома поликистозных яичников;
- влияние на микробиоту кишечника;
- сохранение когнитивной функции при старении.

Ограничения в использовании метформина 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.).

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

Кроме того, препарат имеет ограничения использования при наличии хронической болезни почек любой этиологии. Метформин назначают при расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин и отменяют при СКФ менее 30 мл/мин. Риск развития лактациоза при использовании метформина с учетом противопоказаний не превышает показатели, полученные при использовании АГТ других классов.

Спорным является назначение метформина пожилым людям и пациентам с сердечной недостаточностью, так как в последние годы появились публикации, опровергающие негативное влияние метформина на

риск прогрессии хронической сердечной недостаточности и лактатацидоза у пожилых. Безусловно, не рекомендуется использовать препарат при развитии любых острых ситуациях - инфаркта миокарда, после острого нарушения мозгового кровообращения, во время проведения ангиохирургических и вообще хирургических вмешательств. При анализе частоты противопоказаний к назначению метформина определено, что только у 15% амбулаторных пациентов препарат не должен применяться.

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

Рекомендуемый принцип титрации дозы метформина следующий:

- начинать лечение с дозы 500 мг 1–3 раза в сутки во время еды или 850 мг 1 раз в день;
- через 5–7 дней при отсутствии гастроинтестинальных эффектов увеличить дозу до 850 мг или 1000 мг 2 раза в день 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.

У пациентов с противопоказаниями или непереносимостью метформина необходимо рассмотреть исходный препарат из другого класса. При уровне HbA<sub>1c</sub>  $\geq 9\%$ , необходимо принять решение об инициации двойной комбинированной терапии (см.схема1) для более быстрого достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub>. А при отсутствии достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на двойной терапии в течение 3-6 месяцев рекомендуется переход на тройную терапию.

Инсулинотерапия назначается в случаях неэффективности таблетированной сахароснижающей терапии, особенно если имеются катаболические признаки (потеря веса, кетоз). Возможность комбинированной инсулинотерапии с использованием препаратов пролонгированного и короткого действия должна рассматриваться, в случаях, когда уровень глюкозы в крови достигает 16,9 ммоль /л или у  $HbA1c \geq 10\%$ , или если у пациента появились симптомы декомпенсации (полиурия или полидипсия) (схема1).

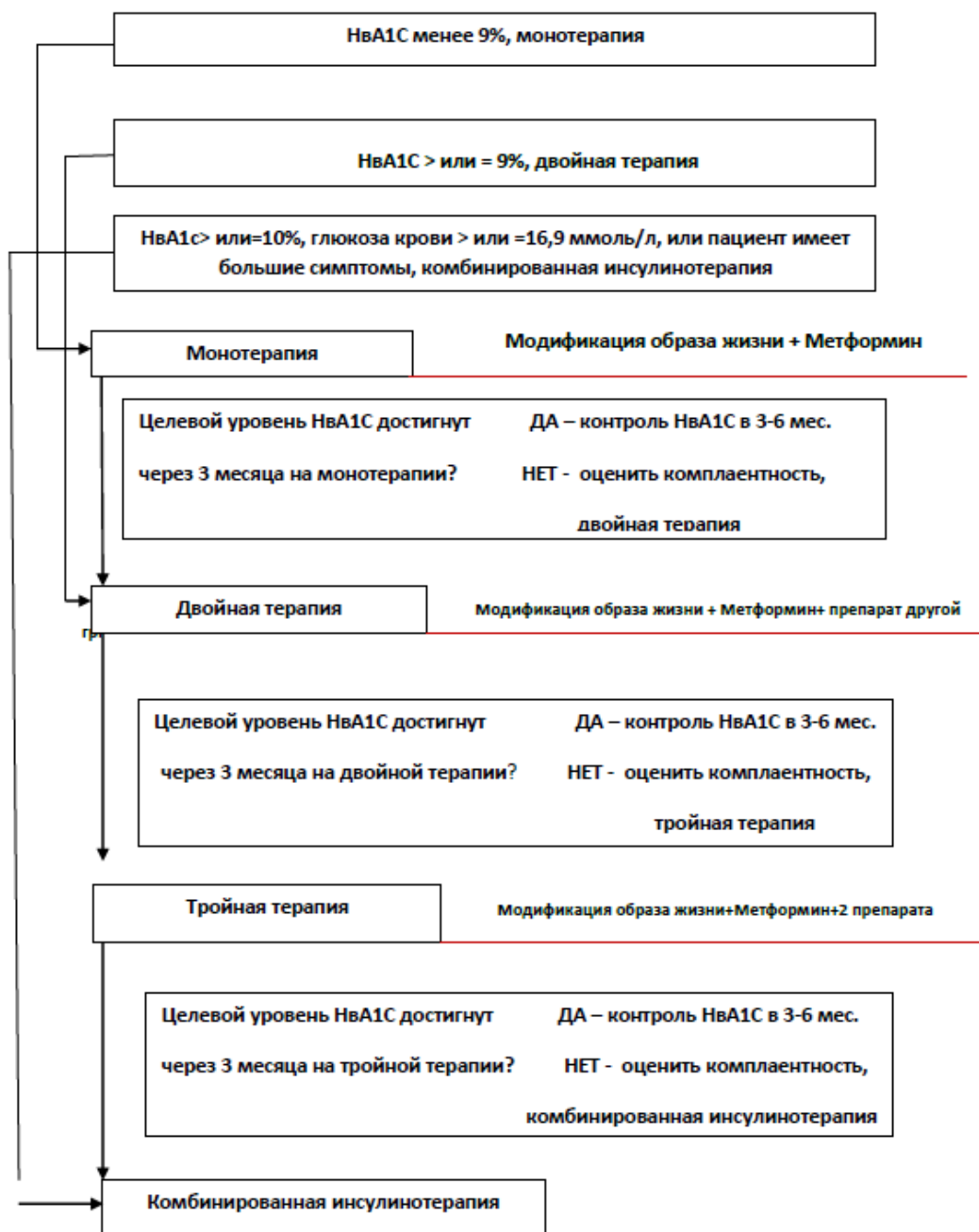
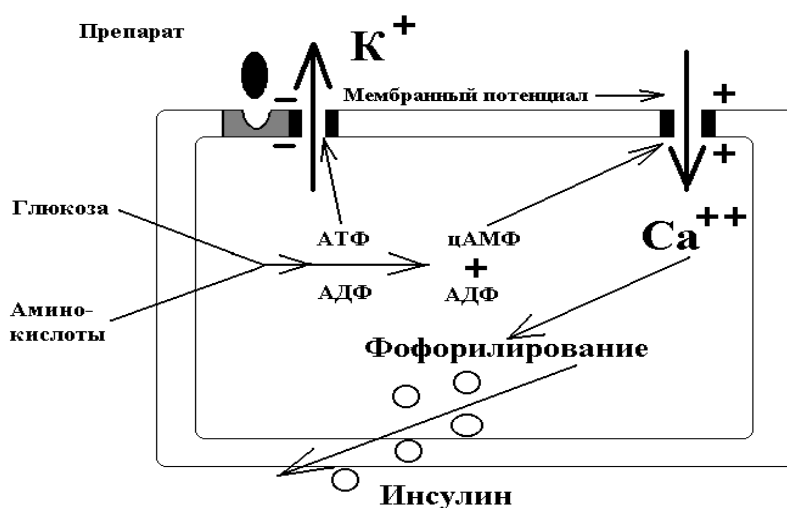


Схема 1. Сахароснижающая терапия у взрослых с СД 2 типа (ADA, 2018).

**Препараты сульфонилмочевины (СМ) — секретогоги инсулина** — являются одним из самых старых классов антигипергликемических препаратов. Механизм действия препаратов СМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов на поверхности  $\beta$ -клеток. Далее происходит закрытие этих каналов и деполяризация мембраны. Открытие вслед за этим кальциевых каналов обеспечивает поступление кальция внутрь  $\beta$ -клетки и стимуляцию секреции инсулина путем экзоцитоза из секреторных гранул (рис. 5).



*Рис.5.* Схема панкреатического гипогликемического действия препаратов сульфонилмочевины

Похожие рецепторы имеются и в других тканях, в частности, в клетках миокарда, некоторых нейронах мозга. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ишемического preconditionирования (ИП) и вазодилатации, то есть подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения. Существуют данные о том, что более «старые» препараты СМ (глибенкламид, глипизид и

толбутамид) нарушают ИП. Это может служить причиной увеличения риска и худшего прогноза инфаркта миокарда.

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

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

В современных рекомендациях не отдается предпочтение какому-либо препарату СМ, однако бесспорна необходимость использования препаратов

с минимальным риском гипогликемии. Этому требованию соответствуют гликлазид, глимепирид и гликвидон (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика препаратов сульфанилмочевины**

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

Препараты СМ традиционно являются наиболее часто назначаемыми в Беларуси оральными антигипергликемическими препаратами после метформина, что обусловлено длительностью их применения в мировой практике и возможностью льготного назначения. В то же время они относятся к препаратам, использование которых влечет повышение риска гипогликемий. Кажущийся низким, риск реально выше в 9 раз, чем при использовании метформина! В клинической практике не фиксируются гипогликемии по нескольким причинам. Во-первых, 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.

Сердечно-сосудистая безопасность препаратов СМ вызывает особенно пристальный интерес, т. к. кардиоваскулярные заболевания остаются основной причиной смерти больных СД2. Исследования на саркоплазматических К-АТФ-каналах показали, что препараты СМ нового поколения (гликлазид, гликвидон и глимипирид) обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством к сердечным и сосудистым рецепторам (SUR2A и SUR2B), что определяет их безопасность в отношении сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов. Защитные свойства этих препаратов связывают как с их антиатерогенным, антитромботическим и антиоксидантным эффектами, так и с отсутствием влияния на ИП.

Убедительная доказательная база, примером которой являются крупномасштабные исследования (ADVANCE и ADVANCE ON), указывают на множественные преимущества гликлазида МВ. За счет высокой обратимости взаимодействия с рецепторами  $\beta$ -клеток препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина и предотвращает развитие избыточной, запоздалой и пролонгированной второй фазы секреторного ответа, снижает риск гипогликемии. Отсутствие избыточной гиперстимуляции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы позволяет избежать их преждевременного истощения, ведущего к утрате эффективности ПСМ, а значит – отсрочить наступление вторичной сульфаниламидорезистентности и необходимость назначения инсулина. Наряду с гипогликемизирующим эффектом, гликлазид оказывает значительное положительное действие на гемореологические свойства крови, способствуя снижению частоты развития сосудистых осложнений. Гликлазид уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов, задерживает развитие пристеночного тромбоза, повышает сосудистую фибринолитическую активность, уменьшает оксидативный стресс, нормализует функцию эндотелия. Препарат нормализует проницаемость сосудистой стенки и препятствует развитию микротромбоза и атеросклероза. Гликлазид отличается высокой



селективностью по отношению к рецепторам К-АТФ-зависимых каналов  $\beta$ -клеток (в 16 000 раз большее сродство), что позволяет избежать негативных эффектов стимуляции рецепторов сульфонилмочевины сердца и сосудов и обеспечить поддержание естественного защитного механизма ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца. Фармакологические особенности гликлазида с модифицированным высвобождением позволяют активно и безопасно применять препарат как у впервые выявленных, социально активных больных, так и у больных с заболеванием сердца, патологией почек и у лиц пожилого возраста.

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

**Глиниды (регуляторы прандиальной гликемии).** В настоящее время известно, что развитие макрососудистых осложнений (прежде всего инфаркта миокарда и инсульта) при СД2 обусловлено не только повышением тощачковой гликемии, но и в большей степени постпрандиальной (после еды) гипергликемией. Для нормализации прандиальной гликемии могут быть использованы глиниды (репаглинид, натеглинид), которые стимулируют секрецию инсулина подобно ПСМ. Глиниды теоретически имеют преимущества в сравнении с ПСМ, 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. Этот класс препаратов предпочтителен для пациентов, которые не соблюдают режим многократного приема пищи.

**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 переломов костей. Также обсуждается повышение риска развития рака мочевого пузыря при использовании ТЗД.

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

Показанием к применению ТЗД в качестве монотерапии является СД2 с признаками ИР при неэффективности диеты, режима физических нагрузок и метформина. ТЗД могут быть использованы в комбинированной терапии в

случае отсутствия адекватного гликемического контроля. Противопоказаниями к назначению ТЗД являются: прекоматозные и коматозные состояния любой этиологии, повышение активности трансаминаз в 2,5 раза и более, беременность и лактация, наличие выраженной сердечной или легочной недостаточности, отечный синдром. При хронической болезни почек ТЗД не противопоказаны при любой СКФ.

**Ингибиторы всасывания глюкозы (акарбоза)** — лекарственные средства, оказывающие гипогликемический эффект за счет замедления расщепления полисахаридов и всасывания моносахаридов в кишечнике. Акарбоза — псевдотетрасахарид, ингибитор 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 сывороточного инсулина или С-пептида.

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

Важно отметить кардиальные эффекты акарбозы. Несмотря на сравнительно небольшое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при использовании акарбозы в рандомизированном проспективном исследовании STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) в группе

пациентов с предиабетом, отмечено снижение риска развития артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и новых случаев СД.

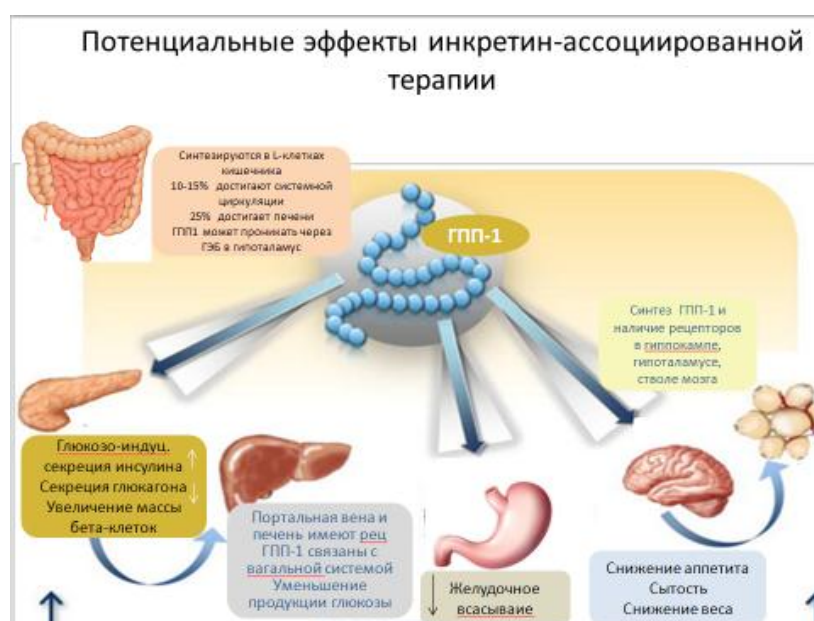
При приеме акарбозы возможны побочные эффекты в виде метеоризма, дискомфорта в животе, нарушения стула.

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 СД<sub>2</sub>, но могут использоваться в комплексной терапии.

**Инкретин-ассоциированная терапия** основана на использовании эффекта **инкретин**ов – гормонов, вырабатываемых преимущественно в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время используются агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 (иДПП-4). Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии представлены на рис.6.



*Рис.6. Потенциальные эффекты инкретин-ассоциированной терапии*

**Агонисты рецепторов ГПП-1** являются аналогами нативного пептидного гормона, поэтому вводятся только парентерально (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.

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

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

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

Основные преимущества включают: низкий риск гипогликемических эпизодов, снижение массы тела, откладывание инициации инсулинотерапии или других видов АГТ и снижение кардиоваскулярных рисков. Агонисты ГПП-1 подавляют апоптоз клеток эндотелия, угнетают деятельность провоспалительных цитокинов - ФНО-альфа, ИЛ-1 и нормализуют

электрофизиологические характеристики и регуляцию кальция в миокарде, что говорит о возможной кардиопротективной роли этого инкретина.

Наиболее выраженным побочным эффектом является диспепсия (тошнота и рвота), особенно в начале лечения. 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.

*Таблица 3*

**Названия и дозы препаратов группы ГПП-1**

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

Все препараты вводятся подкожно 1-2 раза в день или 1 раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча.

Противопоказанием к назначению препаратов ГПП-1 является: беременность, СД 1-го типа, кетоацидоз, панкреатит, рак поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы в личном или семейном анамнезе, наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), тяжелое поражение печени, почек

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

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

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. 4.

Таблица 4

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

Признак	Агонисты рецепторов ГПП-1	иДПП-4
Форма выпуска	Инъекции	Таблетки
Концентрация ГПП-1	Фармакологическая — супрафизиологическая	Физиологическая
Механизм действия	ГПП-1	ГПП-1 и ГИП
Секреция инсулина	+++	++
Секреция глюкагона	++	+
Опорожнение желудка	Замедляется	—
Изменение веса	Снижается	Не изменяется
Масса β-клеток	Возрастает	Возрастает
Снижение HbA1c, %	От –1 до 1,5-2.0	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 ПСМ. 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 (см. приложение).

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 иДПП-4, длительности действия, метаболизма и элиминации (табл. 5).



Основные характеристики различных иДПП-4

Признак	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин
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. 7).

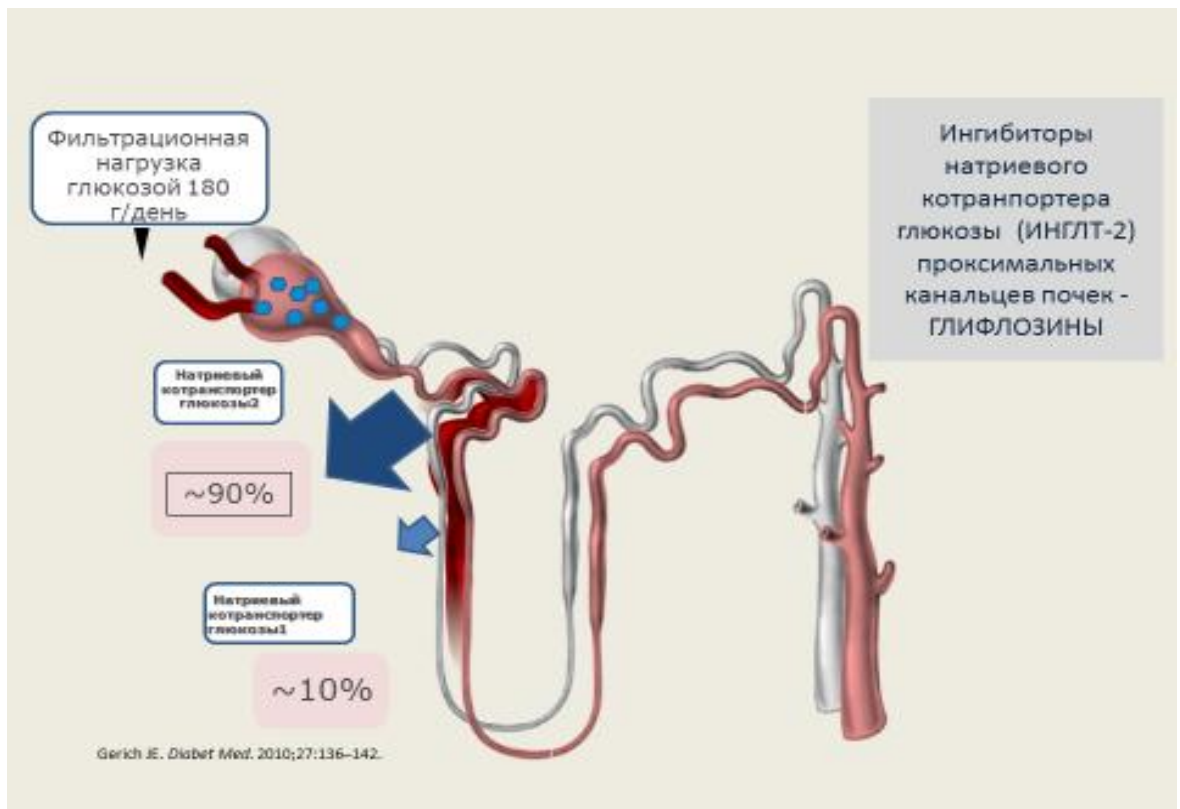


Рис. 7. Реабсорбция глюкозы в почках

Согласно современным представлениям, почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы посредством ее реабсорбции из первичной мочи. Транспорт глюкозы в почках происходит в сопряжении с натрием, и в этом задействованы специфические транспортные белки, так называемые натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) 1-го и 2-го типа. Преимущественно НГЛТ-2 локализуется в первых 2 сегментах (S1 и S2) проксимальных канальцев почек. Благодаря своей высокой пропускной способности он способствует реабсорбции около 90% глюкозы из первичной мочи. Его 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).

Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов: низкий риск гипогликемий, снижение массы тела и, что наиболее значимо, снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, что доказано в многоцентровом рандомизированном исследовании EMPA-REG с использованием эмпаглифлозина. Исследование CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors) продемонстрировало меньшую частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и снижение общей смертности в течение 4 лет у пользователей ингибиторов НГЛТ-2 по сравнению с аналогичными пациентами, которым недавно были назначены противодиабетические препараты других классов.

В начале клинического применения НГЛТ-2 исследователями допускалось, что данный класс препаратов будет негативно влиять на функцию почек. Однако исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение на 39% развития нарушения функции почек и уменьшения частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38%, снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%, снижение частоты начала заместительной почечной терапии на 55%.

При применении глифлозинов главный побочный эффект — повышение риска урогенитальных инфекций и кандидозов, особенно у женщин. Кроме того, обсуждается увеличение риска развития кетоацидоза, особенно при использовании низкоуглеводной диеты.

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.** Инсулинотерапия (ИТ) в настоящее время рассматривается как неизбежный исход в лечении СД<sub>2</sub>, 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.

Иницировать ИТ при СД<sub>2</sub> 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> > 10 %, появлении симптомов гипергликемии, длительности СД<sub>2</sub> более 5–7 лет или наличии противопоказаний к использованию оральных агентов АГТ.

Большинство пациентов не желают начинать ИТ, но согласно современным рекомендациям все пациенты с СД<sub>2</sub> при установлении диагноза должны быть информированы и неизбежности ИТ при неэффективности других методов лечения.

Наиболее удобно начинать с комбинированной терапии, состоящей из одной инъекции базального инсулина перед ночным сном в сочетании с одним или двумя другими оральными антигипергликемическими 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>, необходимо добавление инсулина короткого действия перед едой.

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. Рекомендуется введение инсулина короткого 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. Нет ограничений при использовании комбинаций с ингибиторами НГЛТ-2.

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 ИР ИТ может использоваться в комбинации с инкретин-ассоциированной терапией.

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

## **СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

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

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

подхода, направленного на нормализацию массы тела, вплоть до бариатрической хирургии. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $> 0,5\%$  за 6 мес. наблюдения.

При исходном HbA1c более 9% обосновывается старт с комбинации 2 препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, агонистов рецептора ГПП-1, препараты СМ, глинидов или ингибиторов НГЛТ-2. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $> 1,0\%$  за 6 мес. наблюдения.

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

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

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

– при впервые выявленном СД2, уровне HbA1c  $> 10\%$  и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;



– 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 или нежелании пациента использовать нелготируемые препараты;

– при кетоацидозе, необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных заболеваниях и обострениях хронических, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на ИТ).

Эффективность АГТ зависит от комплаентности пациента, поэтому выбор препаратов должен базироваться не только на основании фармакологических свойств препарата, но и на оценке длительности СД, 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. Обязательным компонентом лечения СД2 является самоконтроль, включающий мониторинг массы тела, артериального давления и уровня гликемии. До инициации ИТ контроль уровня гликемии индивидуальным глюкометром, калиброванным по плазме рекомендуется проводить до 7-10 раз в неделю, но обязательно в разное время суток (натощак, через 2 часа после еды и перед сном). Частоту проведения самоконтроля рекомендуется увеличить при появлении острого или обострении хронического заболевания; изменении в терапии; появлении эпизодов гипогликемии; стрессе; изменении в питании и физических нагрузках; ухудшении значений HbA<sub>1c</sub>. Целевые уровни глюкозы при проведении самоконтроля натощак 4.4-7.2 ммоль/л, после еды – менее 10 ммоль/л.

В то же время, комплексное ведение пациента с СД2 включает коррекцию всех факторов сердечно-сосудистого риска, включающих наряду с массой тела и гипергликемией, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и назначение антитромбоцитарных препаратов.

### **Антигипертензивная терапия**

АГ - устойчивый уровень артериального давления (АД) 140/90 мм рт.ст., является распространенным сопутствующим заболеванием при СД 1 и 2 типов и основным фактором риска для развития и прогрессии не только микрососудистых осложнений, но и сердечно-сосудистых заболеваний. При СД 1-го типа АГ часто является результатом развивающейся диабетической нефропатии, в то время как при СД2 АГ ассоциирована с другими кардиометаболическими факторами риска.

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

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

- Для большинства пациентов с СД и АГ – систолическое АД  $< 140$  мм рт.ст. и диастолическое АД  $< 90$  мм рт.ст.
- Более низкое целевое АД, такое как 130/80 мм рт.ст., может быть предложено для отдельных лиц с высоким риском

кардиоваскулярных заболеваний, если это достижение целевого АД не требует чрезмерных лечебных мероприятий.

- У беременных с СД и хронической АГ - АД 120–160/80–105 мм рт.ст., в интересах оптимизации долгосрочной охраны здоровья матерей и минимизации нарушений роста плода.

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

Далее, должен быть рассмотрен алгоритм инициации антигипертензивной терапии. Классы антигипертензивных препаратов приведены в табл. 6.

*Таблица 6*

Классы антигипертензивных препаратов, используемые при СД

<b>Основные</b>	<b>Альтернативные</b>
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	Альфа-адреноблокаторы
Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА)	Препараты центрального действия: Агонисты альфа-2 рецепторов Агонисты имидазолиновых рецепторов
Диуретики Тиазидные или тиазидоподобные диуретики Петлевые диуретики Антагонисты рецептора альдостерона	
Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые недигидропиридиновые	Прямые ингибиторы ренина
Бета-адреноблокаторы	

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

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

- сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда;
- осложнений у больных СД, перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации;
- повторного инсульта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт;
- развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка;

- внутриклубочковой гипертензии, что приводит к антипротеинурическому эффекту (снижение микроальбуминурии и макроальбуминурии) даже условиях нормотензии;
- развития новых случаев СД2 за счет уменьшения степени выраженности ИР.

При СД доказано повышение активности АПФ у пациентов с СД, что играет важную роль в развитии сосудистых осложнений. В последние годы получены доказательства существования не только системной, но и локальных РААС в различных органах и тканях, том числе в тканях глаза. Активация АПФ сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в сетчатке, что в свою очередь индуцирует продукцию ряда ростовых факторов (фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов) и является одной из причин гибели перicyтов сосудов сетчатки и способствует прогрессии диабетической ретинопатии. Приведенные факты позволяют заключить о наличии ретинопротективного эффекта от иАПФ И БРА, подтвержденного в ряде исследований.

Общепринято, что все представители иАПФ и БРА обладают эффектами «класса» препаратов. В тоже время, концепция “классовых” эффектов фармакологических средств не имеет признанного определения. Несмотря на схожесть химической структуры и механизмов действия, препараты внутри одного класса могут существенно отличаться по фармакологическим свойствам и клиническим эффектам. Представители группы иАПФ отличаются по степени угнетения активности ангиотензин-превращающего фермента в тканях, липофильности и вероятности побочных эффектов, связанных с рядом особенностей химической структуры, а также по превращению в активный метаболит, путям выведения и периоду полувыведения. В целом препараты класса обеспечивают аналогичные клинические эффекты у пациентов с АГ, влияние на ИР, кардиоваскулярные риски, включающие снижение

смертности, риска развития СД, инсульта. Важными факторами выбора препарата в конкретной ситуации является стоимость, удобство применения и предшествующий опыт применения в клинике.

В качестве альтернативного препарата иАПФ может быть использован лизиноприл, эффективность которого доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EUCLID, проведенном на когорте пациентов с СД. По результатам исследования продемонстрировано устранение гиперфльтрации вследствие расширения выносящей артериолы клубочка, определяющее снижение микроальбуминурии и риска ретинопатии (рис.8).

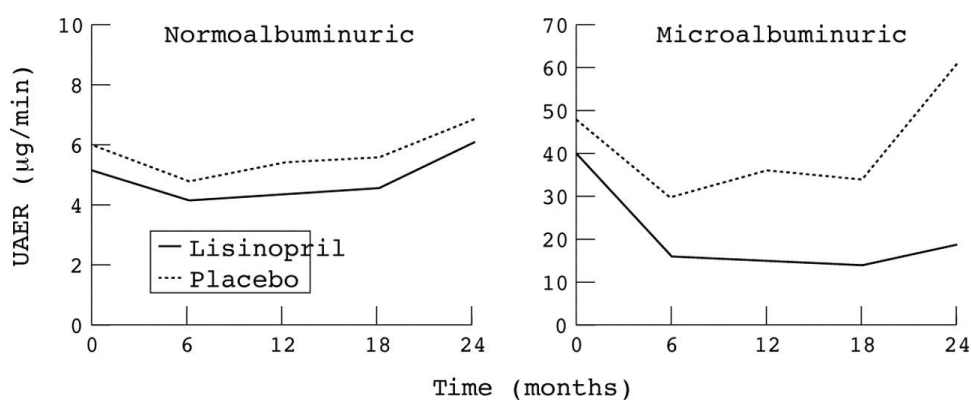


Рис. 8. Снижение микроальбуминурии на фоне приема лизиноприла

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

- снижение первичной конечной точки (комбинированная - повышение в 2 раза уровня креатинина плазмы и развитие терминальной стадии заболевания почек или смерть) на 16% (удвоения уровня креатинина – на 25%, снижения риска развития терминальной ХБП – на 28%) (рис.9);

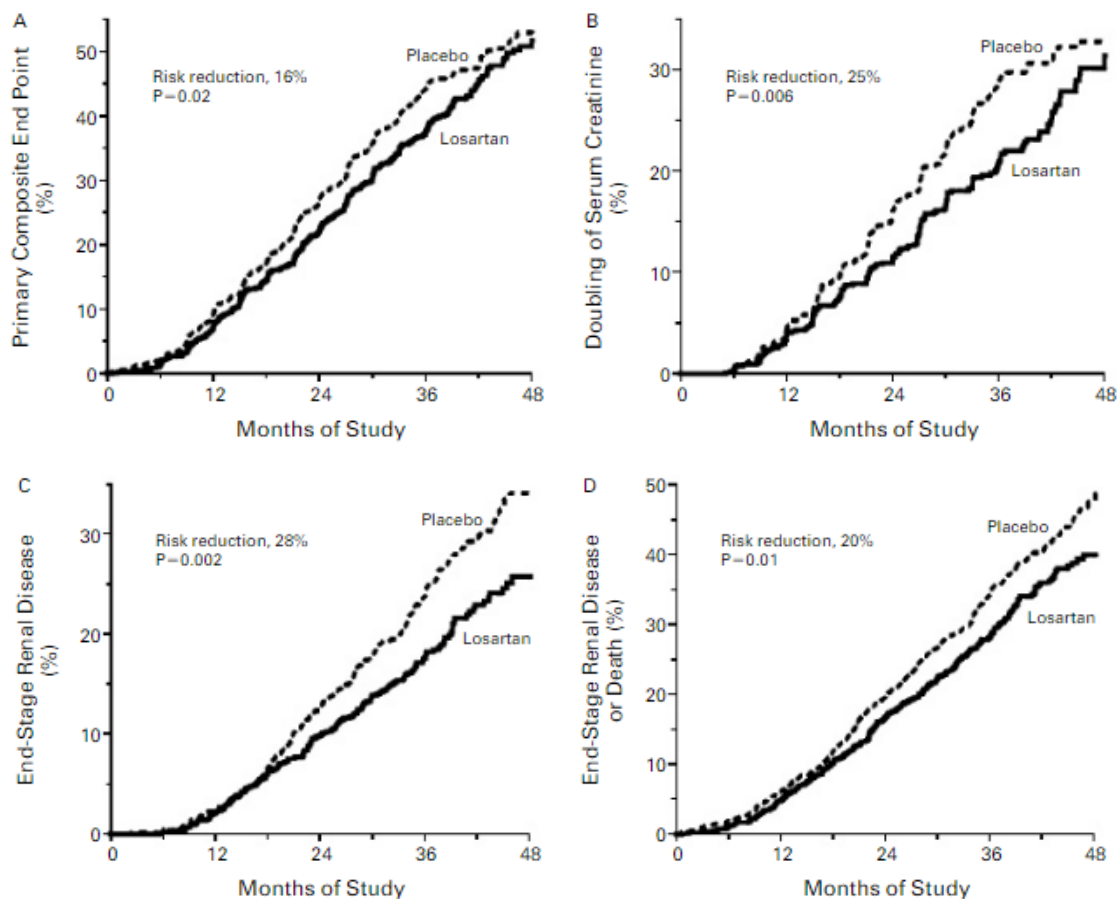


Рис. 9. Результаты исследования RENAAL

- снижение риска первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32% ( $p = 0.005$ );
- снижение уровня протеинурии в среднем на 34,3% ( $p < 0.001$ );
- замедление ухудшения почечной функции на 18% ( $p=0.01$ ) и ухудшения скорости клубочковой фильтрации на 15.2% ( $p=0.01$ ).

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



Рис. 10. Результаты исследования RENAAL

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

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

И наконец, важно понимать, что множество исследований свидетельствуют о том, что при СД развивается АГ, резистентная к использованию одного антигипертензивного препарата, что базируется на полифакторности патогенеза и характеризуется особенностями АГ при СД (табл.7) и обосновывает целесообразность назначения комбинированных препаратов (комбинации иАПФ или БРА с диуретиком или антагонистом



кальция), что обеспечивает оптимизацию комплаентности и достижения терапевтического эффекта.

Таблица 7

### Особенности АГ при СД

<ul style="list-style-type: none"><li>• Сочетание АГ с поражением органов-мишеней, осложняющим течение патологического процесса (микроальбуминурия, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, гипертрофия левого желудочка, нарушение функции сердца, сниженная эластичность и увеличенная жесткость сосудов вследствие проградияентного развития атеросклероза).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Сочетание с другими факторами риска развития и прогрессии сердечно-сосудистой патологии: ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, эндотелиальной дисфункцией и др.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Гиперинсулинемия и ИР, характерные для СД 2, способствуют активизации симпатического тонуса.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Частое нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного снижения его в ночные часы (нон-дипперы).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• При СД чаще регистрируется склонность к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной невропатии и затрудняет выбор терапии.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Частота регистрации изолированной систолической АГ превышает значения общей популяции.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Высокую частоту выявления натрий-объемзависимого характера АГ.</li></ul>

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

- UKPDS 38 и 39 - три и более препарата понадобились 31% и 27% в группах с начальным назначением атенолола и каптоприла соответственно для достижения АД<144/82 мм.рт.ст.;
- INSIGHT необходимость использования двух и трех препаратов составила 38,4% и 6,6% против 27,6% и 3,1%;
- LIFE - число пациентов, нуждающихся в комбинированной гипотензивной терапии составило 92%;

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

Приоритетными для стартовой терапии являются комбинации БРА (или иАПФ) + антагонист кальция или диуретик. Эффективность этих комбинаций сравнивали в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients with Living with Systolic Hypertension) у 6946 больных АГ и СД пожилого возраста при длительной терапии. Применение комбинации блокатор РААС + амлодипин приводило к снижению частоты сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности на 21% по сравнению с комбинацией блокатор РААС + диуретик (рис. 11).

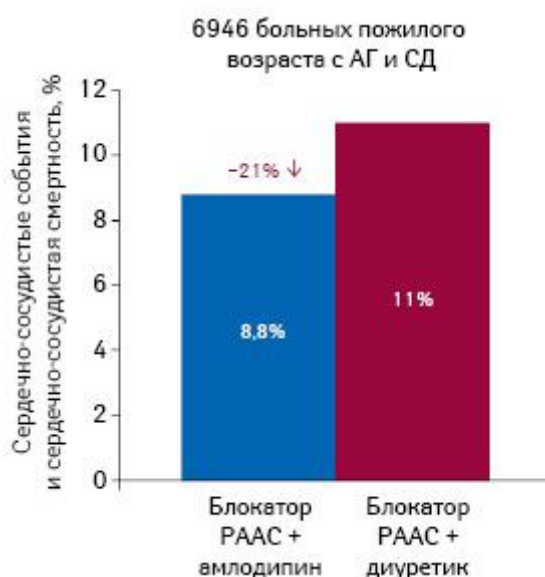


Рис. 11. Сравнение комбинации блокатора РААС и амлодипина или гидрохлоротиазида (исследование ACCOMPLISH)

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

## Дислипидемия

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

Традиционно, для оценки кардиоваскулярного риска используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) разработанная для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет. Как известно, наличие СД определяет высокий кардиоваскулярный риск с момента установления диагноза независимо от наличия или отсутствия других факторов риска.

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

С позиций диабетолога, важность представляет факт выявления максимальной достоверности ассоциации дислипидемии и сердечно-сосудистого события при проведении последовательного анализа факторов риска в когорте пациентов (n=2693) в UKPDS. Как видно из приведенных результатов (рис. 12), достоверность взаимосвязи летальности от сердечно-сосудистой патологии и гликозилированного гемоглобина, курения и артериальной гипертензии оказалась ниже, чем ЛПНП и ЛПВП.

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

	P
1. Х ЛПНП	<0.0001
2. Х ЛПВП	0.0001
3. HbA <sub>1c</sub>	0.0022
4. Систол. АД	0.0065
5. Курение	0.056

\*United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Turner RC et al. *BMJ*. 1998;316:823-828.

*Рис. 12.* Важность дислипидемии при сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с СД (исследование UKPDS)

Анализ рекомендаций Национальной Образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III) в модификации, предложенной в 2004г. и рекомендации Американской Диабетологической Ассоциации (ADA), свидетельствует о выделении пациентов с СД в группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и необходимости комплексной интенсивной терапии с назначением гипогликемизирующих, гипотензивных и гиполипидемических лекарственных препаратов.

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

Патогенез дислипидемии при СД многофакторный. На фоне ИР повышается выброс свободных жирных кислот в печень, что усиливает образование ТГ, стимулирует секрецию апоВ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). ТГ, транспортируемые ЛПОНП обмениваются на эфиры холестерина, транспортируемые ЛПВП за счет действия транспортных белков

холестериновых эфиров. Это приводит к повышению количества атерогенных, обогащенных холестерином ЛПОНП и обогащенных ТГ, но лишенных ЛПВП частиц. Обогащенные ТГ ЛПВП далее подвергаются гидролизу липазами печени или липопротеинлипазами. Обмен липидами между частицами объясняет повышение концентрации ЛПНП низкой плотности.

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

Третий патогенетический механизм дислипидемии при СД - это повышенная продукция воспалительных цитокинов, в особенности фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, которые усиливают ИР и одновременно снижают образование Апо-А-I и ЛПВП и повышают активность ферментов, усиливающих гипертриглицеридемию.

Комбинация повышенного уровня ТГ и снижения ЛПВП может встречаться и при семейных и спорадических формах дислипидемии. Провести дифференциальную диагностику этих фенотипически похожих состояний позволяет определение в плазме крови соотношения апо В-100 к апо-А-I (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**).

Исследование липидограммы и уровня ТГ следует проводить натощак, т.к. при определении после еды уровень ХС ЛПВП может быть ниже, что значительно снижает расчетные риски сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ.

Нельзя сказать однозначно, что определение АпоВ является более достоверным маркером ССЗ при СД, чем ЛПВП или ЛПНП, так как данные по различным исследованиям противоречивы. Целевые значения липидограммы и ТГ представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Целевые уровни показателей липидного обмена при СД**

Показатели	Целевые значения (ммоль/л)	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	<4,5	

Х ЛПНП Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и /или ХБП С 3а и более	<2,5*  <1,8ммоль/л	
Х ЛПВП	> 1,0	>1,3
ТГ	<1,7	
* снижение ХЛПНП на 50% и более от исходного уровня при недостижении целевого показателя		

В зависимости от выраженности дислипидемии может быть определена степень кардиоваскулярного риска. Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов для оценки риска используются уровни ХЛПНП, значение холестерина без ЛПВП, ТГ, Аро В. Значение ХС без ЛПВП (Non-HDL холестерин) не входит в стандартные показатели липидограммы, но он легко рассчитывается (Non-HDL холестерин = общий холестерин - Х ЛПВП) и используется для оценки кардиоваскулярного риска.

*Таблица 9*

### Категории кардиоваскулярного риска

Уровни риска	Высокий	Очень высокий	Экстремальный
ХЛПНП (ммоль / л)	<2,6	<1,8	<1,4
Non-HDL холестерин (ммоль / л)	<3,4	<2,6	<1,6
ТГ (ммоль / л)	<1,7	<1,7	<1,7
АроВ (ммоль / л)	<2,3	<2,1	<1,8

### Лечение дислипидемии

Ввиду того, что доказана ассоциация между отсутствием надлежащего гликемического контроля и развитием дислипидемии, первое и основное в ее лечении – это коррекция антигипергликемической терапии и, соответственно, снижение уровня гликемии. Одной из целей лечения СД2 является

нормализация постпрандиальной гипергликемии, которая часто сопровождается постпрандиальной гиперлипидемией и в совокупности это носит название «постпрандиальный дисметаболизм».

### **Коррекция массы тела**

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

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

### **Статины**

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

- ОХС  $\leq 4,5$  ммоль/л
- ХС ЛПНП  $\leq 1,8$  ммоль/л

- ХС ЛПВП для мужчин  $> 1,0$  ммоль/л, для женщин  $> 1,2$  ммоль/л
- ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л
- соотношение ОХС/ ХС ЛПВП  $> 3$

При наличии сердечно-сосудистых заболеваний лечение статинами должно быть инициировано независимо от исходных значений ЛПНП, при этом целевые значения должны быть менее 1,8-2,0 ммоль/л. Также не стоит откладывать терапию статинами и в случае отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний, если ОХС  $> 3,5$  ммоль/л. При этом цель лечения – это снизить ЛПНП на 30-40% от исходных значений.

Что же касается пациентов с СД 1-го типа, то, учитывая, повышение кардиоваскулярного риска с увеличением возраста, рекомендовано начинать лечение статинами в возрасте старше 40 лет.

Назначение статинов следует рассматривать у пациентов СД 1-го типа при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно:

- нефропатия
- АГ
- ретинопатия
- гиперхолестеринемия
- отсутствие целевых значений по гликемическому контролю
- семейный анамнез по сердечно-сосудистых заболеваний
- признаки метаболического синдрома

При уровне ТГ  $> 2,0$  ммоль/л после достижения целевых значений ХС ЛПНП лечение статинами следует продолжать и даже увеличить дозу. При недостижении целевых значений ТГ следует рассмотреть возможность добавления к лечению фибратов, эзетемиба или никотиновой кислоты.

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



повышение уровня НВА1с, а прием розувастатина ассоциирован с улучшением постпрандиальной реактивности мелких сосудов.

Установлено, что на фоне приема статинов повышается риск развития дисгликемии и СД2. В мета-анализе, включавшем 91140 участников, относительный риск был выше на 9%, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Абсолютный риск был увеличен на 0,2%. Также отмечено клинически незначимое повышение уровня НВА1с. Риск повышается с использованием статинов в более высоких дозах, а также у лиц старшей возрастной группы при наличии других факторов риска (избыточная масса тела, ИР). В общем, абсолютное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском преобладает над вероятным нежелательным явлением небольшого повышения риска сахарного диабета.

### **Фибраты**

В исследованиях Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) и Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), где фенофибрат был добавлен к терапии статинами для коррекции уровня ТГ, подтвержден положительный эффект у пациентов СД2. Только в исследовании ACCORD проведен анализ эффективности двойной терапии фибратами и статинами, однако положительный эффект не доказан.

В общем, на фоне добавления к статинам фибратов отмечено увеличение частоты развития нежелательных и побочных эффектов (миопатии, повышение уровня печеночных ферментов). В исследовании FIELD отмечено небольшое, но статистически достоверное повышение частоты панкреатитов (0,8%, по сравнению с 0,5) и легочной эмболии (1,1%, по сравнению с 0,7%), что согласуется с другими исследованиями фибратов и лимитирует их использование.

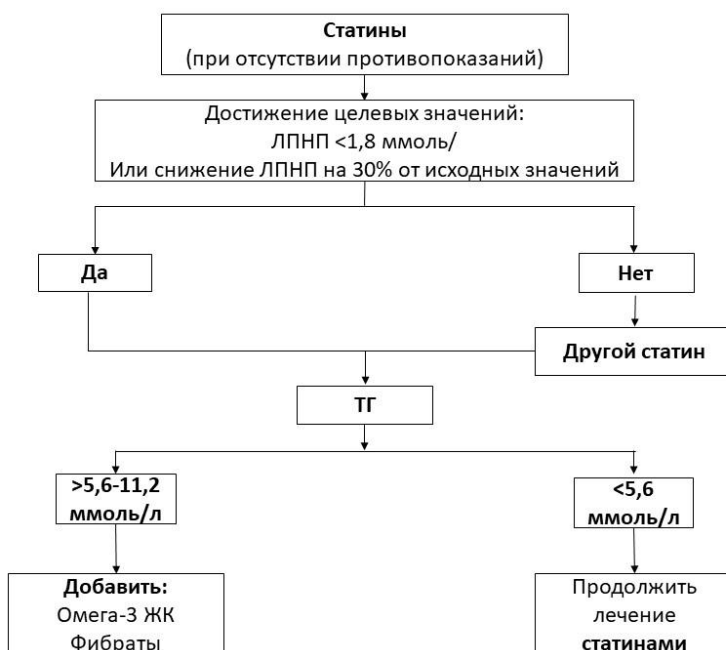
Как класс, фибраты различаются по своей силе модулировать атерогенный липидный профиль путем одновременного снижения уровня ТГ (до 50%) и повышением уровня ЛПВП (до 10-15% в краткосрочных

исследованиях). Однако повышение уровня ЛПВП в меньшей степени выражено у пациентов с СД2 типа, что частично можно объяснить относительным сродством к PPARs, особенно к PPAR- $\alpha$ .

### Омега-3 жирные кислоты

Одним из подходов в коррекции гиперлипидемии является добавление к статинам омега-3 жирных кислот. Положительные результаты были получены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTrIglyCeridemia). У пациентов со стойкой гипертриглицеридемией на фоне лечения статинами, добавление омега-3 жирных кислот к розувастатину привело к достоверно значимому снижению ТГ и холестерина без ЛПВП, по сравнению с терапией только розувастатином. Схематично последовательность выбора гиполипидемической терапии представлена на рисунке 13.

Рис. 13. Последовательность действий при выборе гиполипидемической терапии



## **Селективные ингибиторы абсорбции холестерина**

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

## **Секвестранты желчных кислот**

Ранее секвестранты желчных кислот применялись в качестве терапии второй линии при высоких значениях ЛПНП, однако ряд исследований подтвердил, что на фоне приема препаратов этой группы повышается уровень ТГ. Наиболее предпочтительным препаратом данной группы является колесевелам. На фоне его приема отмечаются менее выраженные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследовании GLOWS (Glucose-Lowering effect of Welchol Study) добавление колесевелама к лечению метформином и/или препаратами группы сульфонилмочевины привело к снижению Х ЛПНП на 11,7%, а НвА1с на 0,5%. Однако, такие побочные эффекты, как холелитиаз, диспепсические явления, являются ограничением к их широкому использованию.

## Список рекомендуемой литературы

1. *Мохорт, Т.В.* Клиническая эндокринология: учебник / Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, А.П. Шепелькевич. – Минск: Выш.шк., 2015. - 523 с.: ил.
2. *Мохорт, Т.В.* Тактика выбора антигипергликемической терапии: методическое пособие для врачей / Т.В. Мохорт. Минск, 2016. 37 с.
3. *Клинический* протокол диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 г. № 764 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»
4. *The American Diabetes Association's* «Standards of Medical Care in Diabetes» // *Diabetes Care.* – 2018. Jan; 41: S86-S104.
5. *Silvio E. et al.* 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. *Diabetologia* 2015, №3(58).- P.429-442
6. *Ferrannini, E. et al.* Impact of Glucose-lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes // *Eur Heart J.* 2015; 36 (34): 2288–2296.
7. *Valentine, V.* The Role of the Kidney and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Diabetes Management. *Clinical Diabetes.*2012; 30(4):151-155.
8. *Stratton IM et al. BMJ* 2000; 321: 405–412. UKPDS Group. *Diabetes Res* 1990; 13: 1–11. The Hypertension in Diabetes Study Group. *J Hypertens* 1993; 11: 309–317.)
9. Sjølie AK for the DIRECT Programme Steering Committee. The Diabetic RETinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme. *JRAAS* 2001; 2: 58.
10. *Chaturvedi, N et al.* Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28–31.

11. *Moravski CJ*, Kelly DJ, Cooper ME, et al Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000; 36(6):1099-1104.
12. *Chaturvedi N*, Sjolie AK, Stephenson JM et al The EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1997; 349 (9068): 1787–1792.
13. *Conroy RM*, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):S1-S10.
15. *Brenner BM*, Coper ME, de Zeeuw D, et al RENAAL Study Investigators Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 345(12):861-869
16. *Elliott WJ*, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9557): 201-217
17. *Jamerson K.*, Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 359(23): 2417–2428.
18. *Sniderman AD et al.* A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011 :337-345
19. *Chehade JM*, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2000;60:95–113.
20. *Bell DS*, O’Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events? *Endocr Pract*. 2008;14:112–24

21. *Cui Y. et al.* Statin therapy on glyceic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis *J J Clin Pharm Ther.* 2018;1–15.
22. *Keene D et al.* Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients *BMJ* 2014 ;349:g4379.
23. *Davidson MH et al.* Safety considerations with fibrate therapy . *Am J Cardiol* 2007 ;99(6A):3C–18C.
24. ACCORD Study Group Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus .*N Engl J Med* 2010 ;362:1563–1574.

Учебное издание

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

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

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Т.В. Мохорт  
Редактор  
Компьютерная верстка

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат 60x84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ \_\_\_\_\_.

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.