

КАМИНСКИЙ А.В.

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. ЧАСТЬ 3: ИНИЦИАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ СД 2-го ТИПА

Как только был поставлен диагноз сахарного диабета (СД) и проведена лабораторная верификация его типа, врач совместно с пациентом решает задачу по разработке тактики инициации лечения.

С одной стороны, медики уже давно занимаются лечением СД и достигли в этом определенных успехов, с другой — у большей части больных не удается добиться стойкой компенсации углеводного обмена, что является основой для прогрессирования множества осложнений. Возникает вопрос: почему у одних пациентов все получается, а у других нет?

Это происходит прежде всего потому, что врачи используют абсолютно отличающиеся подходы к лечению СД, разные диагностические маркеры, критерии компенсации, а пациенты часто не прислушиваются к советам медиков по соблюдению диеты, двигательного режима, контролю гликемических индексов и регулярности консультаций.

На страницах журналов неоднократно обсуждались новые взгляды на патогенез СД, единые международные (цивилизованные) подходы к ведению таких больных, разработанные ведущими экспертами-диабетологами Европы и Америки, а часть врачей упрямо продолжают искать свой «особый путь». При этом они не отслеживают публикации в ведущих англоязычных журналах с мировым именем, не имеют возможности анализировать данные многих многоцентровых исследований, но экспериментируют на своих пациентах, в том числе используя биодобавки и гомеопатию.

Единственным спасением пациентов является поиск врача, который в своей творческой работе соблюдает принципы доказательной медицины и следует научно обоснованным принципам, которые изложены в наиболее свежих международных руководствах, одобренных, в идеале, несколькими солидными организациями.

Таким самым новым и важным глобальным документом середины 2012 года является «Утвержденная позиция Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета по стратегии лечения СД 2-го типа» [1].

Следует отметить, что в Европе главной организацией, которая занимается научными исследованиями в диабетологии, разработкой клинических рекомендаций для врачей, наделена юридическими правами на всей ее территории, является Европейская ассоциация по изучению диабета (ЕАИД). В Америке такими эксклюзивными правами наделена Американская диабетическая ассоциация

(АДА). В них работают самые авторитетные ученые и клиницисты, мнение которых является весомым и обоснованным. Начиная с 2006 года обе организации договорились о единых принципах лечения СД 2-го типа для Европы и Америки, изложенных в так называемом «Консенсусе ...» между ними.

В апреле 2012 года одновременно на сайтах двух ведущих журналов этих ассоциаций — *Diabetes Care* и *Diabetologia* — был опубликован упомянутый выше официальный документ «Утвержденная позиция АДА и ЕАИД...» [1]. Он создан уже другим авторским коллективом и отражает официальную точку зрения этих авторитетных организаций. Документ представляет собой результат многолетней работы экспертов, его окончательный вариант пересматривался в дискуссиях более 45 раз!

Обновленные сведения о патогенезе СД, уточненные данные о механизмах действия сахароснижающих препаратов, их эффективности и безопасности позволили предложить единые обновленные принципы лечения СД 2-го типа с возможностью индивидуального подхода к пациентам. Полный перевод этого документа можно прочитать в украинском периодическом издании «Міжнародний ендокринологічний журнал» за 2012 год (№ 3, с. 87).

Авторы «Утвержденной позиции АДА и ЕАИД...» подчеркивают: «Мы знаем, что есть много пробелов в существующих данных, стараемся заполнить их мнениями экспертов. Будучи частью этого процесса, мы исчерпывающе проанализировали имеющиеся данные и пытаемся помочь вам в различных клинических ситуациях для достижения пациентами целей, наиболее подходящих для них».

«Утвержденная позиция АДА и ЕАИД...» [1] является официально утвержденным набором руководящих личностно-ориентированных принципов по лечению СД 2-го типа. Она содержит ряд ориентиров для врачей, позволяющих повысить эффективность медицинской помощи таким пациентам, заставляет по-новому взглянуть на эту проблему.

Как отметил главный редактор журнала *Diabetes Care* Вильям Чефалу, комментируя этот документ: «Такие подходы представляются крайне рациональными, всеобъемлющими и очень вдумчивыми в отношении управления гипергликемией при СД 2-го типа» [2].

«Утвержденная позиция АДА и ЕАИД...» содержит несколько наиболее важных позиций. Предлагается в практике достигать и поддерживать уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), близкий к нормальному (4,0–5,6 %) или ниже 6,5 % у больных с короткой продол-

жительностью заболевания, у которых предполагается продолжительный срок жизни, отсутствуют существенные сердечно-сосудистые проблемы, если это может быть достигнуто без риска гипогликемии или других побочных эффектов лечения. Однако у пожилых лиц или тех, кто имеет серьезную сопутствующую патологию, тяжелые гипогликемии, следует ориентироваться на более высокий диапазон HbA1c 7,0–7,9 %.

Первая линия терапии СД 2-го типа для всех пациентов включает диету и физические упражнения, которые должны сохраняться на протяжении всего лечения каждым пациентом. Она должна быть связана с обучением пациента, а пациент и врач должны быть партнерами в этой борьбе. Аналогичный подход рекомендован и Международной диабетической федерацией, которая в 2011 году заявила, что изменение образа жизни существенно для увеличения клеточной чувствительности к инсулину и должно быть рекомендовано всем лицам с СД 2-го типа, а иное лечение добавляется к нему [3].

Авторы акцентируют внимание на том, что для части пациентов этого будет достаточно (изменения образа жизни), без необходимости применения медикаментов. Но у большинства больных придется дополнить такие подходы назначением сахароснижающих средств, первым из которых должен быть всегда метформин, для которого сегодня имеется абсолютная доказательная база.

Следует отметить, что метформин — единственный препарат первой линии, который рекомендован больным СД 2-го типа, и эта позиция поддерживается абсолютно всеми ведущими международными (АДА, ЕАИД, Международная диабетическая федерация) и национальными организациями (Америки, Австралии, Италии и др.), издавшими свои рекомендации для врачей и пациентов начиная с 2009 года.

В частности Международная диабетическая федерация в декабре 2011 года в г. Дубае (ОАЭ) представила свои новые рекомендации [3], в которых также говорится о том, что метформин является фармакологическим средством первого выбора для лечения СД. Отмечается, что если изначально требовалась инсулинотерапия, то через 2–6 недель, когда достигнута метаболическая стабильность, следует постепенно (на 10–20 % в течение 1–2 недель) начать снижение дозы вводимого инсулина вплоть до полной отмены на фоне повышения дозы таблетированного метформина до эффективной (обычно около 2000 мг/сутки).

Удивляет наличие в Украине заблуждения отдельных врачей о том, что препаратами первого выбора являются другие, а вовсе не метформин, например производные сульфонилмочевины или иные. никоим образом не умаляя достоинств других лекарств, следует отметить, что во всех современных алгоритмах лишь при неэффективности изменения образа жизни в комбинации с монотерапией метформином настоятельно рекомендовано проводимое лечение дополнять любыми другими из имеющихся в арсенале сахароснижающих средств. Такие препараты второй и третьей линии (сульфонилуретики, ДПП-4, ГПП-1 и др.) врачи-эндокринологи и другие специалисты вправе подбирать сообразно клинической ситуации, личным предпочтениям и опыту, проявляя творческий и профессиональный потенциал.

Сегодня метформин остается наиболее широко используемым препаратом первой линии для профилактики и лечения СД 2-го типа. Пациентам старше 60 лет не делается исключения. Результаты исследований, обобщенные рабочей группой Международной ассоциации геронтологии и гериатрии в 2012 году, показали, что у пожилых людей с СД 2-го типа метформин должен рассматриваться в качестве первой линии сахароснижающей терапии, а также как дополнение к инсулинотерапии [4].

Сегодня метформин — самый безопасный и экономически обоснованный препарат из всех существующих сахароснижающих средств, хорошо переносится 80 % пациентов. Он является единственным препаратом, который имеет абсолютную доказательную базу в отношении кардиопротекторных и противораковых эффектов. Именно эти свойства позволили ему попасть в 17-е издание «Перечня ВОЗ жизненно необходимых препаратов» (2011 год) [5], в который вошли всего три средства для лечения диабета — метформин, глибенкламид и инсулин.

Как сказал д-р Вивиан Фонсека (доктор медицины, профессор медицины и фармакологии, президент АДА по медицине и науке), который не принимал непосредственного участия в создании нового руководства: «Мы начинаем с метформина, а если пациент не отвечает целям в течение трех месяцев, меняем тактику терапии, направленную на индивидуальные факторы у пациента».

В сотнях работ последнего времени демонстрируется противораковое действие метформина в отношении рака поджелудочной, молочной и предстательной желез, печени и толстой кишки [6, 7], головы, шеи, яичников и эндометрия [8], почек, меланомы кожи, опосредованное косвенными (инсулинопосредованными) или прямыми (инсулиннезависимыми) механизмами и активацией универсального фермента АМР-активированной протеинкиназы. В одной из публикаций 2012 года показано [9], что он снижает риск развития рака груди в постменопаузе у женщин, страдающих СД. За счет подавления генов *EMT* и недавно открытых раковых стволовых клеток метформин оказывается полезным в борьбе с метастазами различных форм рака [8].

Американская ассоциация клинических эндокринологов в 2009 году в консенсусе с Американской коллегией эндокринологов написала, что ввиду его безопасности и эффективности метформин является краеугольным камнем монотерапии и обычно самым подходящим для начального выбора, если отсутствуют противопоказания.

7 февраля 2012 года Американская коллегия врачей (АКВ), разрабатывающая национальные рекомендации для врачей США всех специальностей, написала [10], что: 1) рекомендует врачам назначать монотерапию метформином для начальной фармакологической терапии большинства пациентов с СД 2-го типа (класс: сильная рекомендация; высококачественные доказательства); 2) рекомендует врачам добавлять второй сахароснижающий препарат к метформину пациентам с постоянной гипергликемией, когда изменение образа жизни и монотерапия метформином не в состоянии контролировать гипергликемию (класс: сильная рекомендация; высококачественные доказательства); 3) АКВ нашла убедитель-

ные доказательства того, что у большинства пациентов с СД 2-го типа, у которых изменение образа жизни было не в состоянии адекватно влиять на гипергликемию, пероральная фармакотерапия метформином (при отсутствии противопоказаний) является эффективной стратегией управления. Это дешевле, чем большинство других фармакологических агентов, имеет лучшую эффективность и связано с меньшим количеством побочных эффектов, и следует отметить, это не приводит к увеличению веса.

Применение метформина в комбинации с другими противодиабетическими средствами позволяет сгладить их негативные эффекты.

Что касается сравнения с другими сахароснижающими препаратами, то в рамках проведенного в июне 2012 года 94-го Американского эндокринологического конгресса ENDO-2012 (Хьюстон, Техас) были оглашены несколько интересных докладов, в одном из которых К.М. Пантало-не (абстракт OR17-4) говорил о значительно повышенном риске смерти пациентов с СД 2-го типа (23 000 больных), которые получают монотерапию препаратами — производными сульфонилмочевины в сравнении с метформином. Показано, что только глимепирид не увеличивает риск смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и только эта молекула имеет преимущество у таких пациентов с СД, в отличие от других сульфонилуретиков.

Несмотря на такие данные, сегодня мы не можем отказаться от применения препаратов сульфонилмочевины (среднее снижение HbA1c порядка 1,5 %) в комбинированной терапии СД 2-го типа до тех пор, пока не появится достойная альтернатива им. К сожалению, революционно новые группы средств (ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1 и др.) обладают меньшей сахароснижающей активностью (среднее снижение HbA1c 0,5–1,0 %), имеют высокую стоимость по сравнению с традиционными, требуют комбинации с метформином (среднее снижение HbA1c 1,5 %), а их отдаленная сердечно-сосудистая безопасность, исследования которой только начались, будет оценена лишь через 4–5 лет. Уже имеющиеся данные показывают существование рисков у этих препаратов в отношении развития онкопатологии и острых панкреатитов.

Опубликованный в 2012 г. метаанализ 19 исследований, включивших 7136 больных, получающих ингибиторы ДПП-4, показал при монотерапии меньшее снижение HbA1c по сравнению с метформином, а в качестве второй линии терапии ингибиторы ДПП-4 не имели преимуществ по сравнению с препаратами сульфонилмочевины [11, 12].

Интересен факт, что в странах, где имеется ограниченный финансовый потенциал, стоимость приема сульфанилуретиков на протяжении 16,7 года равна одному месяцу применения агониста ГПП-1 [12].

В «Утвержденной позиции АДА и ЕАИД...» 2012 года все названные препараты (сульфонилуретики, ДПП-4, ГПП-1, инсулины и др.) рекомендованы к применению на равных как дополнение в случае недостаточной эффективности базового лечения — изменения образа жизни и метформина. И только при отсутствии возможности использования метформина (аллергия или противопоказания) — примерно у 10–20 % больных — они могут выступать в роли монотерапии.

Как уже упоминалось ранее, инициацию лечения СД 2-го типа начинают с инсулинотерапии при выявлении уровня HbA1c 9 % или выше (гликемия натощак около 15–16 ммоль/л), это мнение поддерживается всеми ведущими экспертами-диабетологами. Но часто врачи забывают, что инсулин — не только самый мощный сахароснижающий препарат (среднее снижение HbA1c 3 %), но и активный гормон, а при СД 2-го типа нет абсолютного дефицита его синтеза, эта форма не требует проведения пожизненной заместительной гормональной терапии. Поэтому препараты инсулина при СД 2-го типа должны быть вовремя назначены, если существует такая обоснованная необходимость, и своевременно отменены, а пациент переведен на дальнейшую таблетированную терапию, что подчеркнуто в рекомендациях Международной диабетической ассоциации конца 2011 года [3].

Связь применения инсулинотерапии с развитием онкопатологии является темой оживленных дискуссий последних 2–3 лет. Сегодня есть данные за и против этой гипотезы. На рубеже 2012–2013 гг. точки над *i* не расставлены. Однако нельзя безучастно пройти мимо информации, находящейся на официальном сайте ЕАИД в разделе «Заявления» [11], которая гласит: «В журнале ЕАИД Diabetologia (2010 г.) имеется серия из четырех статей, посвященных с возможной связи между применением инсулина и возникновением рака. ЕАИД подчеркивает, что такая информация не является поводом для отказа от применения инсулинов, приведенные результаты неубедительны, но они указывают на необходимость дальнейшего исследования этого вопроса» [13].

Тем не менее смертность от рака увеличивается среди пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулин, по сравнению с теми, кто принимает метформин [14], такой риск нарастает приблизительно на 20 % за каждый год инсулинотерапии [15].

Эта дискуссия не касается применения инсулинотерапии у больных СД 1-го типа, большой группы других специфических типов СД, где имеется абсолютный дефицит синтеза инсулина, а проведение заместительной гормональной терапии жизненно необходимо.

Вместо заключения хотим кратко перечислить утвержденные АДА/ЕАИД в 2012 г. ключевые подходы [1]:

1. Гликемические цели и методы лечения для снижения глюкозы должны быть индивидуализированы в зависимости от конкретных особенностей пациента.
2. Основой любой программы лечения СД 2-го типа по-прежнему остаются диета, физические упражнения и обучение пациентов.
3. Метформин является предпочтительным препаратом первой линии, при отсутствии противопоказаний к нему.
4. В отношении использования препаратов имеются ограниченные данные, кроме метформина. Разумным подходом является комбинированная терапия с использованием 1–2 дополнительных таблетированных или инъекционных средств с целью минимизации побочных эффектов, насколько это возможно.

5. Всякий раз, когда это допустимо, пациенту надлежит принимать участие в выборе лечения, ориентируясь на свои предпочтения, потребности и ценности.

6. Конечной глобальной целью лечения должно быть снижение сердечно-сосудистых рисков.

Список литературы

1. Inzucchi S.E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35, № 6. — P. 1364-1379.
2. Cefalu W.T. American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes Position Statement: Due Diligence Was Conducted [Text] / W.T. Cefalu // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 1201-1203.
3. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence [Text]. — Brussels: International Diabetes Federation. — 2011. — 132 p.
4. Sinclair A. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes [Text] / A. Sinclair, J.E. Morley, L. Rodriguez-Mañas et al. // *JAMDA*. — 2012. — Vol. 13. — P. 497-502.
5. 17th edition Essential Medicines WHO Model List [Text] // WHO. — March 2011. (Доступно: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>)
6. Decensi A. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Decensi, M. Puntoni, P. Goodwin et al. // *Cancer. Prev. Res. (Phila)*. — 2010. — № 3 (11). — P. 1451-1461.
7. Zhang Z.J. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [Text] / Z.J. Zhang, Z.J. Zheng, H. Kan et al. // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (10). — P. 2323-2328.
8. Rattan R. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis [Text] / R. Rattan, R. Ali Fehmi, A. Munkarah et al. // *J. Oncol.* — 2012. — № 928127 Epub.
9. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis [Text] / H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto et al. // *PLoS One*. — 2012. — № 7(3). — № e33411 Epub.
10. Qaseem A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians [Text] / A. Qaseem, L.L. Humphrey, D.E. Sweet et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 156. — P. 218-231.
11. Karagiannis T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis [Text] / T. Karagiannis, P. Paschos, K. Paletas // *BMJ*. — 2012. — № 12. — № e1369 Epub.
12. Rodbard H.W. A critique of the 2012 ADA/EASD position statement [Text] / H.W. Rodbard, P.S. Jellinger // *Diabetology*. — 17 July 2012. — Online First. Epub. (Доступно: <http://www.springerlink.com/content/0012-186x/preprint>)
13. EASD. Insulin glargine and cancer risk? [Text]. — 2010. (Доступно: <http://www.easd.org>)
14. Currie C.J. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes [Text] / C.J. Currie, C.D. Poole, E.A. Gale // *Diabetologia*. — 2009. — № 9. — P. 1766-1777.
15. Chen G. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [Text] / G. Chen, S. Xu, K. Renko, M. Derwahl // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — № 4. — C. E510-520 Epub.

Получено 07.09.12 □