

В прицеле “великолепной семерки”: место акарбозы в консенсусе международных диабетических ассоциаций 2008 г.

☞ Ан.А. Александров¹, И.И. Чукаева², М.Н. Ядрихинская¹

¹ Эндокринологический научный центр РАМН

² Кафедра поликлинической терапии Московского факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Эпидемия сахарного диабета (СД) II типа и осознание того факта, что решение проблемы гликемического контроля может существенно снизить инвалидизацию, выдвигают проблему эффективного лечения гипергликемии на первое место по значимости. Известно, что интенсивный гликемический контроль у больных СД I типа оказывает благотворный эффект на сердечно-сосудистые осложнения. Однако однозначных данных о подобном влиянии интенсивной сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые осложнения СД II типа пока не получено. В настоящее время существует большое число сахароснижающих препаратов, которые можно применять при СД II типа, а показания к их назначению определяются результатами крупных клинических исследований. Среди этих препаратов особое место занимает ингибитор α -глюкозидазы акарбоза. Показано, что акарбоза не только может эффективно уменьшать плазменный уровень постприандиальной глюкозы, но и способна снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД II типа.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, гликемический контроль, постприандиальная гликемия, сахароснижающая терапия, акарбоза.

В конце 2008 г. в журнале “Diabetes Care” были опубликованы согласованные принципы медицинского контроля гипергликемии у больных **сахарным диабетом (СД) II типа**, сформулированные Американской диабетической ассоциацией совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета. В статье приводится выработанный при совместном обсуждении экспертной группой алгоритм применения **сахароснижающих препаратов (ССП)** для достижения оптимального уровня гликемии.

Ранее аналогичная публикация в том же журнале была осуществлена в 2006 г. За небольшое время, прошедшее после этого, накопились важные клинические данные о недавно внедренных ССП, появились неожиданные сведения об очень серьезных сердечно-сосудистых последствиях применения некоторых ССП из группы тиазоли-

диндионов, были опубликованы результаты нескольких многолетних многоцентровых исследований, посвященных интенсивному лечению СД II типа. Вот почему потребовалось вновь сформулировать основополагающие принципы лечения больных СД II типа.

В 2008 г., так же как и в 2006 г., это сделали по поручению ассоциаций семь выдающихся членов этих сообществ: D.M. Nathan из Массачусетского общего госпиталя (США), J.B. Buse из Университета Северной Королины (США), M.B. Davidson из Университета Чарльза Д. Дрю (США), E. Ferrannini из Университета г. Пизы (Италия), R.R. Holman из Оксфордского университета (Великобритания), R. Sherwin из Медицинской школы Йельского университета (США) и B. Zinman из Университета Торонто (Канада).

Внимание к проблеме терапии СД II типа обусловлено тем, что в настоящее время распространение этого заболевания имеет все признаки эпидемии. Осложнения СД II типа приводят к ранней инвалидизации, потере трудоспособности больших контингентов населения и сопровождаются значительными экономическим затратами здравоохранения.

Эпидемия СД II типа и осознание того факта, что решение проблемы гликемического контроля может существенно снизить риск инвалидизации, выдвигают проблему эффективного лечения гипергликемии на первое место по значимости. Поддержание глюкозы крови на уровне, максимально близком к нормальному, оказывает мощное благотворное воздействие на специфические для СД микрососудистые осложнения (ретинопатию, нефропатию и нейропатию) — как при I, так и при II типе СД. Интенсивный гликемический контроль, приводящий к снижению уровня **гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c})**, у больных СД I типа оказывает благотворный эффект и на сердечно-сосудистые осложнения. К сожалению, однозначных данных о подобном влиянии интенсивной сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые осложнения СД II типа пока не получено.

Внедрение новых классов ССП увеличивает число возможных сочетаний лекарственных препаратов у пациентов СД II типа и одновременно усложняет выбор рациональных способов медикаментозного контроля гликемии. Несмотря на опубликованные в последние годы многочисленные обзоры, посвященные лечению больных СД II типа, практический врач часто не имеет четкого представления о терапевтической тактике, которой следует придерживаться для достижения у больных оптимального уровня гликемии. Исходя из этого, группа экспертов разработала для практикующих врачей наиболее рациональный алгоритм лечения больных СД II типа.

При разработке алгоритма авторы учитывали результаты многоцентровых клинических исследований. Однако они отмечают, что недостаточное число высоко достоверных контролируемых клинических исследований, в которых прямо сравниваются различные тактики диабетических вмешательств, существенно затрудняет оценку преимущества применения того или иного класса лекарственных средств или тех или иных комбинаций по сравнению с другими лекарственными средствами или комбинациями.

Основные сахароснижающие методы и средства, применяемые при СД II типа, включают в себя **изменение образа жизни** (уменьшение массы тела и увеличение физической активности), а также следующие препараты:

- метформин;
- инсулин;
- препараты сульфонилмочевины;
- тиазолидиндионы;
- агонисты глюкагонподобного пептида-1 (АГПП-1);
- ингибиторы α -глюкозидазы;
- глиниды;
- агонисты амилина (прамлинтид);
- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин).

При разработке алгоритма, кроме учета данных клинических исследований, авторы опирались на свой клинический опыт использования этих лекарственных средств. По мнению авторов, во всех случаях принятия клинического решения анализ данных доказательной медицины обязательно должен быть дополнен собственной врачебной оценкой, сравнивающей преимущества метода лечения с его рисками и стоимостью. **“Согласованный алгоритм по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом II типа”** представлен в виде следующей схемы (рис. 1). Приведем основные рекомендации алгоритма:



Рис. 1. Алгоритм коррекции углеводного обмена у больных СД II типа. * — предпочтительно не применять глибенкламид и хлорпропамид. ** — клинический опыт недостаточен для суждения об их безопасности.

- старайтесь достичь и поддерживать показатели углеводного обмена на уровне, соответствующем нормогликемии ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) — уровень HbA_{1c} определяют каждые 3 мес до нормализации, затем контролируют его каждые 6 мес;
- начинайте терапевтическое вмешательство с изменения образа жизни пациента и назначения метформина;
- быстро добавляйте лекарственные средства и переходите на новые режимы, если гликемия не снижается до целевого уровня или устойчиво не удерживается на нем;
- рано добавляйте инсулинотерапию пациентам, не достигавшим целевых уровней гликемии.

Оптимальный для здоровья повседневный уровень глюкозы и соответствующая ему **концентрация HbA_{1c}** (маркер среднего уровня гликемии) специально систематически не изучались. Наиболее известные исследования, в которых оценивалось влияние коррекции углеводного обмена на развитие осложнений СД (DCCT и UKPDS), в качестве целевого уровня использовали показатели, свойственные лицам без нарушений углеводного обмена. При использовании стандартизованных методов определения содержания HbA_{1c} у лиц без СД верхней границей нормальной концентрации HbA_{1c} в крови считается 6,1%. Тем не менее в обоих названных исследованиях у больных СД, получавших интенсивное лечение, не было достигнуто подобного уровня

HbA_{1c}, а в среднем он составлял около 7%. Учитывая реальную возможность достижения подобного уровня HbA_{1c} и его доказанное воздействие на развитие осложнений СД, Американская диабетическая ассоциация предлагает использовать уровень HbA_{1c} <7% в качестве целевого показателя при сахароснижающей терапии. Международная диабетическая федерация в настоящее время целевым считает уровень HbA_{1c} <6,5%.

Ряд последних исследований, изучавших влияние интенсивной сахароснижающей терапии на развитие осложнений СД, в качестве целевого уровня HbA_{1c} установили именно концентрацию HbA_{1c} <6,5%. Речь идет об исследованиях ADVANCE и ACCORD, результаты которых были опубликованы в 2008 г. Достигнув в группах интенсивного лечения уровня HbA_{1c} <6,5% или близкого к нему, исследователи не смогли убедительно доказать, что такой интенсивный контроль гликемии снижает риск макрососудистых осложнений у этих больных. Более того, результаты исследования ACCORD, первичная цель которого состояла в попытке снизить риск сердечно-сосудистых осложнений СД путем интенсификации терапии, впервые подняли проблему безопасности целевого уровня HbA_{1c} <6,5%. Было показано, что в группе больных, достигших данного целевого уровня HbA_{1c}, отмечается достоверно более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности по сравнению с больными, у которых концентрация HbA_{1c} находилась на уровне <7,9%.

Авторы обсуждаемого консенсуса принимают компромиссное решение: целевым уровнем углеводного контроля у больных СД II типа они предлагают считать концентрацию HbA_{1c} <7,0%, а повышение HbA_{1c} до уровня ≥7,0% рассматривать как показатель, требующий начала или интенсификации терапии. При этом авторы не настаи-

вают на универсальности данных показателей для всех категорий больных. По их мнению, для некоторых пациентов использование этих целевых уровней или не приведет к желаемому снижению риска осложнений, или эти уровни окажутся практически недостижимыми. Чтобы выявить подобных больных, необходима тщательная клиническая оценка конкретного пациента, взвешивающая потенциальную пользу и риски интенсификации терапии. Следует обращать особое внимание на наличие у больного сопутствующих факторов, при которых стремление достичь “стандартных” целевых показателей компенсации или неоправданно из-за ограниченной временной перспективы этого воздействия, или может привести к нарастанию риска осложнений. К таким факторам авторы относят ожидаемую продолжительность жизни пациента, риск развития гипогликемий и, что очень важно, наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

К сожалению, консенсус не дает прямого и ясного ответа на вопрос об оптимальных целевых показателях углеводного контроля у этих категорий больных, к тому же сами определения данных категорий даны нечетко. По-видимому, время для более точных рекомендаций еще не пришло, еще не проведены соответствующие адекватные исследования, еще необходимо многое проанализировать и понять. Однако внесение этих положений в консенсус 2008 г. свидетельствует о нарастающей актуальности разработки дифференцированных критериев оптимальной компенсации углеводного обмена у различных групп больных СД II типа.

Предложенный алгоритм терапевтического воздействия разделен авторами на **три основных этапа** (см. рис. 1).

Первый этап моновариантен и представляет собой рекомендации по изменению образа жизни (контроль массы тела и увеличение физической активности) в сочетании с назначением метформина при поста-

новке диагноза СД II типа практически всем больным (у 80–90% из них имеется повышенный вес или ожирение). Если в течение 2–3 мес целевые уровни HbA_{1c} не достигнуты, необходимо переходить ко 2-му этапу вмешательства.

На втором этапе авторами предусмотрены два основных варианта вмешательства.

Первый вариант рассматривается как наиболее обоснованный, так как он включает в себя ССП с наиболее выраженным гипогликемическим воздействием и особенно эффективно (максимум на 2–3,5%) снижающие уровень HbA_{1c} в крови. К этим ССП относятся метформин, препараты сульфонилмочевины и инсулин. Кроме того, имеются неопровержимые доказательства того факта, что достижение целевых уровней HbA_{1c} под воздействием этих лекарственных средств ведет к достоверному снижению риска микрососудистых осложнений и как минимум не увеличивает риск макрососудистых поражений.

Второй вариант медикаментозного воздействия имеет меньше доказательств своей эффективности. При этом к терапии 1-го этапа добавляют ССП, слабее снижающие уровень HbA_{1c} в крови (максимум на 1–1,4%) — пиоглитазон (группа тиазолидиндионов) и АГПП-1. С учетом их меньшей гипогликемической активности уже на втором этапе к терапии может быть присоединен 3-й препарат (производное сульфонилмочевины) или терапия 2-го варианта может быть заменена инсулинотерапией. При втором варианте терапии требуется существенно больше времени для оценки эффективности вмешательства по достигнутому уровню HbA_{1c} , и он имеет большую стоимость. Однако главная причина меньшей привлекательности данного варианта терапии состоит в том, что воздействие используемых ССП на сердечно-сосудистый прогноз или мало изучено (АГПП-1), или даже отрицательное (ухудшение у значительной

части больных СД II типа с явлениями застойной сердечной недостаточности).

Третий этап алгоритма начинается в случае, если вмешательства второго этапа не приведут к достижению целевого уровня HbA_{1c} . Третий этап связан с интенсивной инсулинотерапией — с ее началом или интенсификацией.

Обращает на себя внимание то, что алгоритм включает в себя только часть из ССП, используемых в клинике для лечения больных СД II типа. Так, в нем не перечислены агонисты амилина, ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Авторы объясняют это тем, что данные ССП обладают или меньшей, или аналогичной эффективностью по сравнению с включенными в алгоритм препаратами. Кроме того, часть из этих препаратов более дороги, а у некоторых пока не накоплен клинический опыт использования. Тем не менее авторы консенсуса полагают, что эти ССП в определенных ситуациях могут быть препаратами адекватного выбора.

Так, авторы отмечают, что на первом этапе алгоритма лицам с противопоказаниями к метформину нужно как можно раньше подключать другую медикаментозную терапию. С этой точки зрения **ингибиторы α -глюкозидазы** можно рассматривать как препараты выбора. Ингибиторы α -глюкозидазы, как и метформин, не влияют непосредственно на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижают уровень глюкозы в крови без сопутствующего повышения уровня инсулина. Известно также, что при их применении замедляется переход нарушенной толерантности к глюкозе в явный сахарный диабет (в связи с этим иногда говорят о замедлении прогрессирования СД). К положительным последствиям монотерапии метформином относится достоверное снижение частоты инфаркта миокарда у больных СД II типа. Выраженное снижение частоты развития



Рис. 2. Связь сердечно-сосудистой смертности с уровнем постприандиальной гликемии (через 2 ч после еды). (По результатам исследования DECODE Study Group, 1999.)

инфаркта миокарда отмечено и при лечении больных СД II типа с применением ингибитора α -глюкозидазы акарбозы (рис. 2). Как в том, так и в другом случае эти феномены, по мнению авторов консенсуса, требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Таким образом, первый этап сахароснижающей терапии у лиц с наличием противопоказаний к приему метформина предоставляет возможности для использования ингибиторов α -глюкозидазы.

К сожалению, предложенный алгоритм первого этапа не учитывает конкретные типы диабетических нарушений углеводного обмена, которые обнаруживаются у каждого отдельного больного при установлении диагноза СД II типа. В исследовании DECODE было показано, что среди больных СД II типа без выраженных клинических проявлений болезни только 28% имеют повышение как тощакового, так и постприандиального (через 2 ч после нагрузки) уровня глюкозы в крови выше диабетического уровня. У 40% диабетического уровня достигает только концентрация глюкозы натощак, а у 32% — только постприандиальная.

При учете конкретного типа диабетических нарушений углеводного обмена было бы логично в случаях изолированного повышения **постприандиальной гликемии** назначать препараты, воздействующие именно на этот показатель. Этот показатель толерантности к углеводам привлекает к себе особое внимание из-за выраженной связи с сердечно-сосудистой смертностью больных СД II типа. Уже около 10 лет известно, что при повышении двухчасового постприандиального уровня глюкозы крови более 8,0 ммоль/л сердечно-сосудистая смертность больных увеличивается в 2 раза.

К средствам, влияющим на 2-часовой постприандиальный уровень глюкозы, относятся многие ССП: ингибиторы α -глюкозидазы, короткодействующие препараты сульфонилмочевины, глиниды, короткодействующий простой инсулин и аналоги инсулина, а также препараты новых классов — АГПП-1 и агонисты амилина. Однако при целенаправленной коррекции постприандиальной гипергликемии на первом этапе сахароснижающей терапии наиболее подходящими препаратами всё же могут оказаться ингибиторы α -глюкозидазы — в частности, **акарбоза**. Во-первых, именно

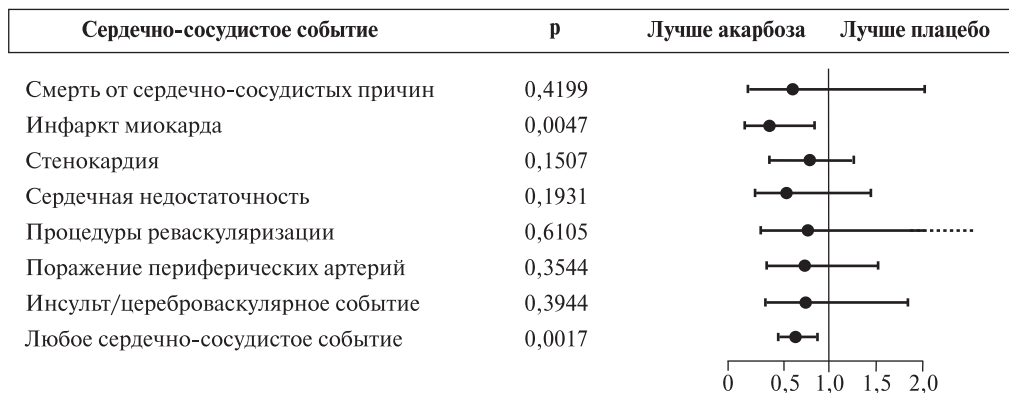


Рис. 3. Влияние акарбозы на риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных СД II типа. (По Hanefeld M. et al., 2003.)

при ее применении отмечено снижение риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных СД II типа (рис. 3). Ни об одном из остальных препаратов этого сказать нельзя. Во-вторых, в отличие от всех других пероральных ССП данной подгруппы акарбоза не стимулирует выброс инсулина. Это физиологически более выгодно для больных с сохраненной секреторной функцией β -клеток поджелудочной железы, что характерно для пациентов, отобранных на первый этап сахароснижающей терапии. Отметим, что пока подобная модификация первого этапа вмешательства ничем, кроме теоретических предположений, не обоснована, и необходимо проведение соответствующих сравнительных исследований.

Ко второму этапу сахароснижающей терапии переходят, если целевой уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ не достигнут в течение предшествующих 3 мес. При первом варианте 2-го этапа присоединяют более мощные ССП, при втором варианте — менее мощные (см. рис. 1). При наличии в этот момент у больного уровня HbA_{1c} , близкого к целевым значениям ($< 7,5\%$), авторы советуют использовать медикаменты с менее выраженным сахароснижающим эффектом — пиоглитазон или АГПП-1. Заменить их в

данной ситуации ингибитором α -глюкозидазы с сопоставимой сахароснижающей способностью достаточно трудно. На 2-м этапе нативная секреция инсулина, как правило, уже значительно снижена, и применяемые лекарственные средства должны отчетливо стимулировать ее или резко повышать чувствительность периферических тканей. Такими свойствами ингибиторы α -глюкозидазы обладают в незначительной степени.

Несколько другая ситуация возникает во время 2-го этапа вмешательства, когда применение двух ССП позволяет вплотную приблизиться к целевому уровню $HbA_{1c} (< 8,0\%)$. В этом случае авторы считают возможным подключение третьего перорального препарата. Консенсус в качестве такого препарата указывает на пиоглитазон, который добавляется к метформину и препарату сульфонилмочевины. Однако у больных с застойной сердечной недостаточностью пиоглитазон противопоказан, а количество таких больных постоянно нарастает. Замена пиоглитазона на ингибитор дипептилпептидазы-4 и использование его совместно с препаратами сульфонилмочевины в настоящее время не разрешены. Поэтому присоединение ингибиторов α -глюкозидазы в качестве третьего ССП у

подобных больных представляется наиболее безопасным вариантом. Правда, авторы консенсуса советуют вариант с тремя пероральными средствами широко не использовать, так как переход на интенсивную инсулинотерапию метаболически более эффективен и менее дорог.

Таким образом, международный консенсус достаточно четко и однозначно определяет для всех имеющих в настоящее время ССП место в алгоритме сахароснижающей терапии у больных СД II типа. В частности, для акарбозы потенциально наиболее эффективным местом приложения, по-видимому, является первый этап вмешательства и в небольшом проценте случаев — конечная фаза второго этапа. В заключение хочется отметить, что консенсус, созданный трудом экспертов высочайшего международного уровня, направлен в первую очередь на повышение результативности работы практического врача.

In Sight of the “Splendid Seven”: the Place of Acarbosa in Consensus of International Diabetic Associations 2008

A.A. Alexandrov, I.I. Chukaeva, and M.N. Yadrichinskaya

Epidemic of diabetes mellitus 2 type and understanding of the fact, that solving of the problem of glycemic control can seriously diminish invalidization, move out the problem of effective treatment hyperglycemia to the first level. It is known that intensive glycemic control in patients with diabetes mellitus type 1 renders the positive effect on cardiovascular complications. Though there are no monosemantic data about the same influence of intensive glycemic control on cardiovascular complications of diabetes mellitus type 2. A lot of hypoglycemic drugs can be used in patients with diabetes mellitus 2 type. Indications for using of these drugs are determined by the results of clinical trials. Acarbosa—an inhibitor of alpha-glycosidase—is the special drug among the representatives of this group. It was shown, that acarbose can effectively diminish the level of postprandial glucose and besides it can diminish the frequency cardiovascular complications.

Key words: diabetes mellitus type 2, glycemic control, postprandial glycemia, acarbose

Литература

- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe // *Lancet*. 1999. V. 354. P. 617–621.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2008. V. 31. № 1. P. 173–175.
- Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. P. 88–136.