

*Самигуллина А.Э. Тельпизова О.В.*

**ДАЛИЛДҮҮ МЕДИЦИНАНЫН ӨНҮТҮНӨН 2-ТИПТЕГИ КАНТ ДИАБЕТИ МЕНЕН  
ООРУЛУУЛАРГА АДИСТЕШТИРИЛГЕН МЕДИЦИНАЛЫК ЖАРДАМДЫН  
АЛГОРИТМДЕРИ КДЖКЖКМИ (Адабиятка сереп)**

*Самигуллина А.Э., Тельпизова О.В.*

**АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ  
СД 2 ТИПА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

*A.E. Samigullina, O.V. Telpizova*

**ALGORITHMS SPECIALIZED MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH TYPE 2  
DIABETES FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE  
(Literature review) KSMI of R and PA**

УДК: 616.379-008.64-036.86

*Бул макалада далилдүү медицинанын өнүтүнөн 2-типтеги кант диабети менен оорунуларга адистештирилген медициналык жардамды көрсөтүүнүн алгоритминин түзүүнүн жана кайра кароонун тарыхы боюнча жарыялоолордун аналитикалык сереби берилген.*

*Негизги сөздөр: кант диабети, терапиянын алгоритмдери, далилдүү медицина.*

*В данной статье представлен аналитический обзор публикаций по истории создания и пересмотра с позиций доказательной медицины алгоритма оказания специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа.*

*Ключевые слова: сахарный диабет, алгоритмы терапии, доказательная медицина.*

*This article presents an analytical review of publications on the history of the creation and revision from the standpoint of evidence-based algorithm for the provision of specialized medical care to patients with type 2 diabetes.*

*Key words: diabetes, treatment algorithms, evidence-based medicine.*

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа на рубеже веков приобрела характер пандемии, охватившей все страны и континенты. Данный факт не мог не привлечь внимание мирового медицинского сообщества и международных организаций. Многочисленные исследования показывают, что во время установления диагноза СД 2 типа функция  $\beta$ -клеток уже снижена на 50–70%! Было доказано, что в течение первых 15 лет скорость потери массы функционирующих клеток составляет 2–3% в год, а через 3 года после установления диагноза скорость потери функции уже составляет в среднем 18% ежегодно [1].

Практикующему врачу становится все сложнее выбрать, какая из стремительно увеличивающегося числа терапевтических опций окажется оптимальной для лечения конкретного пациента. В результате интернационального сотрудничества Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейского

общества по изучению диабета (EASD) был создан согласованный алгоритм по инициации и интенсификации терапии при СД2 (ADA/EASD). Первая редакция данного руководства, увидевшая свет в 2006 г., значительно отличалась от рекомендаций, актуальных на сегодняшний день. Так, для коррекции гликемии в дебюте заболевания предлагалось использовать только модификацию образа жизни и диетотерапию, а из препаратов инкретинового ряда в версии 2006 г. был упомянут только эксенатид, место которого в управлении СД 2 еще не было определено [2].

К 2015 г. согласованный алгоритм ADA/EASD, претерпев многочисленные обновления, исправления и дополнения, изменился до неузнаваемости, чему немало способствовали разработка и внедрение в клиническую практику двух абсолютно новых групп лекарственных препаратов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2, иSGLT-2, глифлозины), а также новые данные об эффективности и безопасности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [3].

Выбор стартовой терапии в дебюте заболевания в Российских рекомендациях зависит в первую очередь от исходного уровня HbA1c (монотерапия при HbA1c  $\leq$  7,5%, комбинация 2 препаратов при HbA1c от 7,6 до 9,0%, инсулин  $\pm$  другие препараты при HbA1c  $>$ 9,0%) [4].

В согласованном алгоритме ADA/EASD целевым для большинства пациентов является уровень HbA1c  $<$  7%, с небольшими отступлениями, а в дебюте заболевания предпочтение отдается монотерапии метформином [3].

Несмотря на ряд различий между этими алгоритмами управления СД2 много общего: во-первых, при выборе терапии сегодня во главу угла ставится не сахароснижающая эффективность, а минимизация сердечно-сосудистых рисков; во-

вторых, на оценку адекватности текущей терапии и решение вопроса об интенсификации отводится короткий промежуток времени (от 3 до 6 мес); в-третьих, детально рассматриваются вопросы безопасности применения каждой группы препаратов, в том числе риск гипогликемии и увеличения массы тела [5].

Как уже было сказано, рекомендации по управлению СД2 за последние несколько лет существенно расширились за счет разработки и внедрения в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов. Для каждого практикующего специалиста переход к активному назначению новых препаратов, а тем более препаратов с механизмом действия, принципиально отличным от ранее используемых лекарственных средств (ЛС), поначалу представляет некоторое затруднение. Отчасти это связано с необходимостью определения категорий пациентов, которые получают наибольшее преимущество от терапии тем или иным ЛС [5].

Важно отметить, что по уровню гликированного гемоглобина можно реально прогнозировать риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и других осложнений СД **2-го типа**. У пациентов с СД **2-го типа** нарушения эндотелиальной функции наряду со склонностью к тромбозу способствуют прогрессированию атеросклероза и его осложнений [1].

Алгоритмы лечения предназначены для того, чтобы служить ориентирами при выборе путей, посредством которых сахароснижающие средства могут быть использованы по отдельности или в составе комбинированного лечения [1].

В исследовании UKPDS было продемонстрировано, что интенсивное лечение инсулином или ПСМ, по сравнению со стандартной терапией, предпочтительнее с точки зрения первичной профилактики у пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2-го типа: более чем за 10 лет лечения отмечалось снижение на 25% риска развития микрососудистых конечных точек (пролиферативной ретинопатии с геморрагиями в стекловидное тело, тяжелой почечной недостаточности), что в основном было обусловлено снижением на 29% риска пролиферативной ретинопатии без статистически значимого снижения геморрагии в стекловидное тело и почечной недостаточности. После 9 лет лечения отмечалось значительное снижение – на 24% риска развития микроальбуминурии. Уровень гликированного гемоглобина (исходный 7% в обеих группах) в группе интенсивного лечения за 1 год снизился на 1%, в то время как в стандартной группе не менялся, в последующем с течением времени отмечалось повышение этого показателя в обеих группах. В результате исследования через 10 лет уровень гликированного гемоглобина равнялся 7% в интенсифицированной группе и 7,9% – в стандартной [6].

Исследование PROactive – это второе превентивное исследование, в котором оценивалось влияние пиоглитазона/плацебо во главе других методов лечения на смертность и ССЗ. Это исследование продемонстрировало снижение на 16% смертности,

риска развития вторичных конечных точек общей смертности, ИМ, инсульта, однако не отмечалось снижения риска развития острого коронарного синдрома, эндоваскулярных хирургических вмешательств на коронарных артериях или артериях нижних конечностей, ампутаций нижней конечности выше лодыжки. В этом исследовании, где целевым был уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% в обеих группах, в среднем показатель HbA1c снизился на 0,8% в группе пиоглитазона и в итоге равнялся таковому в исследовании UKPDS по окончании 10 лет [7].

Сохраняющаяся неопределенность в отношении того, снижает ли интенсивный контроль гликемии риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, стала пусковым моментом для долгосрочных мегаисследований. В этих исследованиях сравнивали влияние интенсивной терапии и традиционного лечения на риск сосудистых осложнений СД у пациентов с установленным СД 2 типа и относительно высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardi Ovascular Risk in Diabetes) [8].

Исследование ACCORD было приостановлено на 18 месяцев раньше из-за возросшего риска развития общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов в группе, рандомизированной по жесткому гликемическому контролю (целевой уровень HbA1c – менее 6,0%). В исследовании VADT, где пациенты были выделены в группу интенсивного гликемического контроля с целевым уровнем HbA1c 6%, не отмечалось значимого снижения риска развития ни первичной конечной точки крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, застойная сердечная недостаточность, хирургические вмешательства на артериях, неоперабельная ишемическая болезнь сердца и ампутация вследствие ишемической гангрены), ни летальности после 5,6 лет наблюдений [8].

Результаты исследования ADVANCE показали, что интенсивный гликемический контроль существенно снижал риск сочетанных микро- и макрососудистых событий, в основном за счет значимого снижения на 14% микрососудистых осложнений. Снижение риска развития макрососудистых осложнений было статистически незначимым. Было отмечено также снижение на 9% риска развития микроальбуминурии. Более того, у пациентов с исходной альбуминурией в группе интенсивного лечения в 62% случаев отмечалось обратное развитие процесса, по крайней мере на 1-й стадии (от микроальбуминурии – к нормоальбуминурии, от макроальбуминурии – к микроальбуминурии), с преимущественным достижением нормоальбуминурии. По сравнению с традиционным гликемическим контролем интенсивный контроль гликемии повышал вероятность регресса альбуминурии на

15%. Это очень важное открытие, т. к. альбуминурия является известным фактором риска ССЗ и ее прогрессирование приводит в итоге к терминальной почечной недостаточности [9].

Основываясь на результатах международных исследований ACCORD, VADT, UKPDS и ADVANCE, Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов предложил установить **индивидуальные** цели сахароснижающей терапии по уровню HbA1c [10].

В 2011 г. был разработан алгоритм лечения СД 2-го типа в зависимости от значения гликированного гемоглобина и установленных целей лечения. Независимо от выбора лекарственного препарата изменение образа жизни является основополагающим фактором и должно сопровождать любой вариант терапии [10].

Немаловажным аспектом лечения является формирование у пациента навыков самоконтроля, он должен уметь распознавать и купировать гипогликемию, а также изменять терапию под руководством медицинского персонала для достижения целевого уровня гликемии и HbA1c. Для начала лекарственной терапии СД 2-го типа госпитализация в стационар требуется в редких ситуациях, когда его манифестация сопровождается тяжелыми метаболическими нарушениями: выраженным снижением массы тела, жаждой, полиурией, **диабетическим** кетоацидозом, гиперосмолярностью. В остальных случаях инициацию и коррекцию терапии можно проводить амбулаторно. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, предложено 3 варианта стартовой терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина [10].

**Индивидуальный подход** к больному и, соответственно, определение **индивидуального** целевого уровня HbA1c должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего **лечения**. В первую очередь следует учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие серьезных осложнений, риск развития тяжелых гипогликемий. Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельный исход наиболее часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно с тяжелыми гипогликемиями) [10].

При уровне гликированного гемоглобина 6,5–7,5%, приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, иДПП-4, аГПП-1); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA1c > 0,5 % за 6 месяцев наблюдения [11].

В качестве стартовой терапии многие ведущие эндокринологические и диабетологические сооб-

щества рекомендуют бигуаниды или препараты с инкретиновым эффектом. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным **сахарным** диабетом (6-ое издание), а также алгоритмам IDF (2011) и ADA/EASD (2012), в качестве альтернативных вариантов рекомендовано использовать препараты сульфонилмочевины (ПСМ) [12].

Исследования показывают, что постпрандиальная секреция инсулина примерно на 70% обусловлена потенцирующим эффектом инкретинов, продуцируемых эндокриноподобными клетками ЖКТ. Наиболее изученным к настоящему времени инкретином, а также одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [4].

Инкретины обладают множественными биологическими эффектами в отношении функции различных органов и тканей, включая поджелудочную железу, желудок, тонкую кишку, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце. Среди них наиболее важны: усиление секреции инсулина, торможение кислотной секреции желудка, увеличение частоты сердечных сокращений, ускорение усвоения глюкозы мышцами, усиление работы почек и др. Однако основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса. Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране  $\beta$ -клетки [5]. ГПП-1, подавляя секрецию глюкагона, ограничивает повышение концентрации глюкозы в крови после приема пищи [13].

Таким образом, **новая** группа сахароснижающих препаратов, основанных на инкретиновом эффекте, имеет широкие перспективы для применения как у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, так и у больных, не достигших компенсации на традиционных пероральных сахароснижающих препаратах или их комбинации [13].

Определить место нового класса сахароснижающих препаратов в терапии СД 2 типа, а также соотношение «польза/риск» в отдаленном периоде должны результаты новых клинических и эпидемиологических исследований [14].

Современные алгоритмы медицинской помощи больным СД 2 типа содержат указания по применению новых групп сахароснижающих препаратов: ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов глюкагоноподобного пептида 1. Каждый из этих классов обладает уникальным механизмом действия, принципиально отличным от ранее существующих средств для лечения СД 2 [1].

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии в алгоритмах специализированной медицинской помощи (2015) [4]:

- Основа лечения – изменение образа жизни: рациональное питание и повышение физической активности.

- Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2 типа.
- Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 месяца с оценкой темпа снижения HbA1c.
- Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т. е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 месяцев.

Актуальные российские Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова также были выпущены в начале 2015 г., они содержат рекомендации по назначению всех групп сахароснижающих препаратов, разрешенных к применению в стране [4].

Результаты изучения эффективности различных подходов к управлению СД2 были суммированы, систематизированы и легли в основу современных алгоритмов лечения пациентов с данной патологией. В настоящее время мировое медицинское сообщество признает только медицину, основанную на доказательствах. Открывая новое издание алгоритмов, клиницист видит не частное мнение экспертной группы, а результат анализа всех имеющихся на сегодняшний день сведений. Сутью алгоритма является набор рекомендаций, описывающих порядок действий эндокринолога для достижения гликемического контроля у пациентов с СД2 за конечное (минимально возможное) число действий [1].

Следует особо отметить, что на сегодняшний день в основе управления СД2 лежит персонализированный подход к каждому пациенту. Наиболее индивидуализирован процесс выбора терапевтических целей и сахароснижающей терапии в Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г., что выгодно отличает это руководство от аналогичных зарубежных рекомендаций.

#### Литература:

1. Аметов А.С. Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / А.С. Аметов // Москва, 2014 г. - Эндокринология. - № 13. - С. 948-954.
2. Nathan D.M. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy [Текст] / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson et al. // A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care - 2006.- Vol. 29. - N 8. – S. 1963-1972.
3. Inzucchi S.E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [Текст] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // Diabetes Care. - 2015.-Vol. 38. - N 1. - S.140-149.
4. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.П. Галстян и др. // Москва, 2015.- Сахарный диабет.- Т. 18. - № 1S.
5. Аметов А.С. Место новых сахароснижающих препаратов в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.С. Аметов, М.А. Прудникова // Москва, 2015г. - Оргздрав. - Стр.2.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes [Текст] / (UKPDS 34) // Lancet, 1998. - Vol. - 352. - № 9131. - P. - 854–865.
7. Giugliano D. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review [Текст] / D. Giugliano, M. Maiorino, G. Bellastella et al. // Diabetes Res. Clin. Pract, 2011. - Vol.- 92. - № 1. - P.1–10.
8. Аметов А.С. Новые алгоритмы управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов // Москва, 2013.- Эндокринология. - Спецвыпуск. - Стр. 2-3.
9. Collaborative Group ADVANCE. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Текст] / ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. - 358. - № 24. - P. 2560–2572.
10. Дедов И.И. Индивидуальный подход к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Москва, 2013. - Эндокринология. - № 28. - Стр. 1412-1418.
11. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Клинические рекомендации. – Москва, 2015. – С. 20.
12. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 6-ое издание [Текст]/И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Москва, 2013. - Клинические рекомендации 6-й выпуск.
13. Интернет-источник: ([http://endocrinenmo.geotar.ru/ru/jarticles\\_endo/228.html?SSr=0601337a1a15ffff27c\\_07df080a0f061c-b84](http://endocrinenmo.geotar.ru/ru/jarticles_endo/228.html?SSr=0601337a1a15ffff27c_07df080a0f061c-b84))
14. Интернет-источник: ([http://umedp.ru/articles/novyy\\_neinsulinzavisimyy\\_podkhod\\_k\\_terapii\\_sakharnogo\\_diabeta\\_2\\_tipa\\_dapagliflozin\\_rezultaty\\_klinich.html](http://umedp.ru/articles/novyy_neinsulinzavisimyy_podkhod_k_terapii_sakharnogo_diabeta_2_tipa_dapagliflozin_rezultaty_klinich.html)).

Рецензент: д.м.н., профессор Бокчубаев Э.Т.