

Комментарии к консенсусному алгоритму Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета: «Медикаментозная коррекция гипергликемии при сахарном диабете 2 типа»

И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: сахарный диабет, консенсус, гипергликемия, медикаментозная коррекция

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K.

Comments on the Consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes on the medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes

Key words: diabetes mellitus, consensus, hyperglycemia, medicamentous correction

В декабре 2008 года опубликована обновленная версия алгоритма медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) [1], в которой обсуждаются основные аспекты лечения данного заболевания.

Авторами консенсуса особенно подчеркивается необходимость:

- достижения и поддержания HbA_{1c} на уровне $< 7,0\%$;
- изменения образа жизни и применения метформина в качестве первого шага терапии;
- быстрого перехода к последующим этапам терапии при недостижении целевого уровня гликемии;
- раннего начала инсулинотерапии при недостижении целевого уровня гликемии.

В первую очередь мы хотели бы подчеркнуть чрезвычайную важность консенсуса, обусловленную целым рядом причин. Различный уровень целевого HbA_{1c} , рекомендуемый ADA ($< 7,0\%$) [2] и Международной федерацией диабета (IDF) ($< 6,5\%$) [3], а также данные исследования ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4], показавшего повышение смертности в группе интенсивной терапии с уровнем $HbA_{1c} < 6,5\%$, лишают практических врачей четких руководств по достижению терапевтических целей. С другой стороны, разработка и широкое внедрение в клиническую практику множества новых препаратов не только расширяют возможности терапии СД2, но также приводят к неопределенности выбора наиболее эффективного метода лечения. С этой точки зрения появление документа, согласовывающего позиции ведущих мировых организаций по лечению данного заболевания и определяющего четкие цели терапии и тактику их достижения, является абсолютно своевременным.

В то же время, настоящий консенсусный документ не является официально утвержденными рекомендациями, а представляет собой коллективное мнение нескольких экспертов, основанное на совокупном клиническом опыте и оценке результатов клинических исследований. В связи с этим нам представляется важным публикация нашего мнения и комментариев по ряду вопросов.

Цели терапии

По мнению авторов алгоритма «уровень $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ является сигналом для начала или изменения терапии с целью дости-

жения $HbA_{1c} < 7,0\%$ ». Вместе с тем, «для некоторых пациентов данный целевой уровень неприемлем, и клиническое решение об интенсификации терапии должно приниматься индивидуально с учетом потенциальных преимуществ и риска для конкретного пациента. Такие факторы, как ожидаемая продолжительность жизни, риск развития гипогликемии и наличие сердечно-сосудистой патологии необходимо учитывать при усилении сахароснижающей терапии».

Комментарии

Предложенный авторами алгоритма целевой уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ для большинства больных СД2, на наш взгляд, является вполне оправданным. Ни одно из проведенных до настоящего времени исследований не выявило преимуществ более интенсивного гликемического контроля ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) у больных СД2. Средний уровень HbA_{1c} в группах интенсивного контроля в исследованиях UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [5], VADT (Veteran's Affairs Diabetes Trial of Glycaemic Control and Complication in DM2) [6] и ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [7] составил 7,0, 6,9 и 6,5% соответственно, однако, дополнительного положительного влияния интенсивной терапии на сердечно-сосудистую патологию получено не было. При этом в большинстве исследований интенсивные режимы терапии ассоциировались с достоверным увеличением риска гипогликемий. Более того, неутешительные результаты исследования ACCORD [4], заставляют нас задуматься о том, что агрессивная тактика лечения СД2 требует разумного подхода и определенной доли здоровой осторожности. Целью этого исследования было достижение $HbA_{1c} < 6,0\%$ в группе интенсивного контроля гликемии и 7,0–7,9% в группе стандартной терапии. Через 3,5 года вследствие достоверного повышения смертности в группе интенсивной терапии ($OR=1,22$, $p=0,04$) исследование было прекращено. Среди возможных причин повышения смертности предполагают: слишком быстрое снижение HbA_{1c} (с 8,3 до 6,7% за первые 4 месяца лечения и до 6,4% в течение 1 года) у пациентов пожилого возраста с предшествующей большой длительностью СД и макрососудистой патологией в анамнезе, одновременное применение большого количества сахароснижающих препаратов, приведшее к высокому проценту гипогликемий, в том числе тяжелых (16,2 против 3,1%), более частое использование тиазолидиндионов (91,7 против 58,3%), большую прибавку массы тела по сравнению с группой стандартной терапии, где был достигнут $HbA_{1c} 7,5\%$.

Таблица 1

Оценка сахароснижающей способности и негликемических эффектов различных видов терапии			
Вид терапии	Снижение HbA _{1c} в монотерапии (%)	Преимущества	Недостатки
Ряд 1: терапия с высоким уровнем доказанности			
Шаг 1: начало лечения			
Модификация образа жизни со снижением массы тела и повышением физической активности	1,0–2,0	Широкие возможности	Недостаточная эффективность в течение первого года для большинства пациентов
Метформин	1,0–2,0	Нейтрален в отношении веса	Гастроинтестинальные побочные эффекты, противопоказан при почечной недостаточности
Шаг 2: продолжение терапии			
Инсулин	1,5–3,5	Нет ограничений дозы, быстрая эффективность, улучшение липидного профиля	От одной до четырех инъекций в день, необходимость частого контроля гликемии, прибавка в весе, гипогликемия, высокая стоимость аналогов
Сульфонилмочевина	1,0–2,0	Быстрая эффективность	Прибавка веса, гипогликемия (особенно на терапии глибенкламидом и хлорпропамидом)
Ряд 2: терапия с менее доказанным эффектом			
Тиазолидиндионы			
	0,5–1,4	Улучшение липидного профиля (пиоглитазон), потенциальное снижение частоты ИМ (пиоглитазон)	Задержка жидкости, усугубление сердечной недостаточности, прибавка веса, высокая стоимость, потенциальное повышение риска ИМ (росиглитазон)
Агонисты ГПП-1	0,5–1,0	Снижение веса	Две инъекции в день, частые гастроинтестинальные побочные эффекты, высокая стоимость, не доказана безопасность при длительном применении
Другая терапия			
Ингибиторы α-глюкозидазы			
	0,5–0,8	Нейтральны в отношении веса	Частые гастроинтестинальные побочные эффекты, высокая стоимость, прием трижды в день
Глиниды	0,5–1,5	Быстрая эффективность	Прибавка веса, прием три раза в день, гипогликемия, высокая стоимость
Прамлинтид	0,5–1,0	Снижение веса	Три инъекции ежедневно, частые гастроинтестинальные эффекты, не изучена безопасность при длительном применении, высокая стоимость
Ингибиторы ДПП-4	0,5–0,8	Нейтральны в отношении веса	Не изучена безопасность при длительном применении, высокая стоимость

Определяющим фактором эффективной терапии должна быть ее безопасность. Лечение до достижения HbA_{1c} < 7,0% оправдано только в том случае, если это не сопряжено со значимым увеличением риска гипогликемий и других побочных эффектов терапии.

С другой стороны, результаты длительного наблюдения пациентов в исследовании UKPDS [8] дают основание предполагать, что при впервые выявленном СД2 тактика интенсивного контроля гликемии обеспечивает пролонгированное снижение риска осложнений, т.е. обладает «накопительным» эффектом. Результаты UKPDS оценивались сразу после его окончания и через 10 лет. Несмотря на то, что достигнутое на интенсивной терапии снижение HbA_{1c} до 7,0% нивелировалось в течение 1-го года после окончания исследования, риск развития микроангиопатий и любых клинических исходов, связанных с диабетом, в этой группе был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших с момента диагностики СД традиционную терапию диетой. Более того, при увеличении периода наблюдения в группе интенсивной терапии отмечалось достоверное снижение риска инфаркта миокарда и общей смертности.

Таким образом, показана ли интенсивная терапия гипергликемии при СД2?

Безусловно, да.

Однако занимаясь лечением СД2, мы должны совершенно четко осознавать, что эта группа пациентов является крайне разнородной. Уровень HbA_{1c} = 7,0% представляет своеобразную точку отсчета, когда решение о необходимости интенсификации режима терапии принимается индивидуально, в зависимости от множества факторов, влияющих на безопасность лечения:

- возраста;
- предшествующей длительности СД;
- ожидаемой продолжительности жизни;
- риска гипогликемий;
- сердечно-сосудистой патологии и множественных сердечно-сосудистых факторов риска;
- выраженных микрососудистых осложнений;
- автономной нейропатии;
- уровня обучаемости пациентов;
- способности осуществлять соответствующий режиму терапии интенсивный самоконтроль гликемии.

К категории пациентов, которым показан целевой уровень HbA_{1c} < 7,0% и, возможно, ниже 6,5%, могут быть отнесены лица молодого и среднего возраста с впервые выявленным СД2 или небольшой длительностью СД, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой патологии. И напротив, менее строгий целевой

уровень HbA_{1c} может быть рекомендован пациентам пожилого возраста с длительным СД2, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, выраженными микро- или макрососудистыми осложнениями, в том числе тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

Принципы выбора сахароснижающей терапии

По мнению авторов алгоритма, определяющими факторами выбора лекарственных препаратов являются:

- сахароснижающая эффективность;
- профиль безопасности;
- переносимость;
- дополнительные (экстрагликемические эффекты), которые могут снизить риск поздних осложнений (влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, артериальную гипертензию и/или дислипидемию);
- дополнительные эффекты, которые могут влиять на долговременный прогноз контроля гликемии (например, массу тела, инсулинорезистентность или инсулинсекреторную функцию);
- удобство использования;
- стоимость.

При этом авторами особенно подчеркивается, что «помимо различного сахароснижающего действия, в настоящее время не существует убедительно подтвержденных данных о преимуществах какого-либо класса препаратов или их комбинаций в отношении влияния на риск осложнений» и «эффективность препарата по влиянию на риск развития поздних осложнений преимущественно зависит от достижения хорошего контроля гликемии, нежели от неких специфических характеристик терапии».

Другим важнейшим фактором при выборе класса препарата (или препарата внутри класса) для начала терапии или ее изменения авторы полагают исходный уровень гликемического контроля:

- «если уровень гликемии значительно повышен (т.е. $HbA_{1c} > 8,5\%$), рекомендуется использовать классы препаратов с боль-

шей и более быстрой сахароснижающей способностью, или более раннее начало комбинированной терапии». При этом авторы указывают, что «пациенты с недавно выявленным диабетом часто адекватно отвечают на менее интенсивную терапию, чем пациенты с большой длительностью СД»;

- «если уровень гликемии незначительно превышает целевой (т.е. $HbA_{1c} < 7,5\%$), допустимым считается назначение более слабых препаратов и/или с более медленным началом действия».

Характеристика классов препаратов представлена в табл. 1.

Комментарии

Хроническая гипергликемия служит основной причиной диабетических осложнений, следовательно ее коррекция является главным способом предупреждения их развития.

На наш взгляд, выбор сахароснижающего препарата должен быть в первую очередь основан на его сахароснижающей эффективности (с учетом безопасности и профиля побочных эффектов для конкретного пациента). Все остальные эффекты препаратов желательны, но являются дополнительными.

Крайне важным представляется дифференцированный подход к выбору препарата в зависимости от исходного контроля гликемии: чем хуже показатели углеводного обмена, тем более сильные препараты с высокой и быстрой сахароснижающей способностью (к которым относятся сульфонилмочевина и инсулин) должны применяться для коррекции гипергликемии.

Алгоритм

Схема алгоритма представлена на рис. 1.

Терапия 1-го ряда: с наиболее доказанным терапевтическим эффектом

Терапия первого ряда алгоритма является предпочтительной для большинства пациентов с СД2.

Шаг 1: изменение образа жизни и метформин

- изменение образа жизни — первый шаг в лечении СД2;
- имеет наиболее высокую экономическую эффективность;



Рис. 1. ADA/EASD алгоритм коррекции гипергликемии при СД2

- модификация образа жизни улучшает показатели гликемии, уровень артериального давления, липидный профиль и способствует снижению веса тела или предупреждает его дальнейшее увеличение;

- модификация образа жизни должна быть основой в управлении СД2 на протяжении всего периода заболевания вне зависимости от использования медикаментозной терапии;

- для 10–20% пациентов с СД2, которые не имеют ожирения или избыточного веса, модификация питания и физической активности могут играть вспомогательную роль при обязательном назначении медикаментозной терапии (см. особые состояния пациентов).

Метформин:

- должен назначаться наряду с модификацией образа жизни сразу при установлении диагноза СД2, поскольку в большинстве случаев только изменение образа жизни не позволяет достичь целевых показателей гликемии;

- рекомендуется в качестве стартовой медикаментозной терапии (при отсутствии противопоказаний);

- должен титроваться в течение 1–2 месяцев до максимально эффективной дозы 2000 (2500) мг/сутки в зависимости от переносимости.

Быстрое добавление другого сахароснижающего препарата показано при сохранении симптомов гипергликемии.

Шаг 2: добавление второго сахароснижающего препарата

- второй сахароснижающий препарат должен быть добавлен в течение 2–3 месяцев от начала терапии, если на фоне модификации образа жизни и приема метформина в максимальной дозе гликемия не поддерживается на целевом уровне или в любое другое время, если целевой уровень HbA_{1c} не достигнут;

- в качестве препаратов 2-го шага рекомендуется инсулин или препараты сульфонилмочевины (СМ);

- инсулин рекомендуется при уровне $HbA_{1c} > 8,5\%$ или при наличии симптомов гипергликемии;

- инсулинотерапия начинается с добавления базального инсулина (средней продолжительности или продленного действия) однократно в сутки.

Рекомендуемый алгоритм инсулинотерапии представлен на рис. 2.

Шаг 3: дальнейшие действия

- если при изменении образа жизни в сочетании с метформином и СМ или базальным инсулином целевой уровень гликемии не достигнут, следующим шагом должно быть усиление инсулинотерапии;

- интенсификация инсулинотерапии заключается в добавлении инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия перед определенными приемами пищи для снижения постприандиальной гликемии (см. рис. 2);

- с началом инсулинотерапии прием секретогогов (СМ, глиниды) должен быть прекращен;

- добавление третьего перорального препарата является возможным, особенно если уровень HbA_{1c} близок к целевому значению ($< 8,0\%$), однако, этот вариант не приветствуется, поскольку он менее эффективен и более дорог по сравнению с инсулинотерапией.

Особые состояния:

- у лиц с неконтролируемым диабетом с выраженными признаками катаболизма, уровнем глюкозы плазмы более 13,9 ммоль/л натощак, более 16,7 ммоль/л при случайном измерении, уровнем $HbA_{1c} > 10\%$ или кетонурией, или выраженными симптомами гипергликемии с полиурией, полидипсией и снижением веса — препаратом выбора является инсулин в сочетании с модификацией образа жизни.

Комментарии

Назначение метформина наряду с изменением образа жизни в качестве стартовой медикаментозной терапии, на наш взгляд, абсолютно обосновано. Метформин воздействует на основные патогенетические механизмы развития этого заболевания, что в сочетании с максимальным профилем безопасности позиционирует его в качестве препарата первого ряда выбора. Однако авторы не уточняют, что следует назначать при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению. С нашей точки зрения, в этих ситуациях в качестве первого сахароснижающего препарата вполне возможно использовать СМ.

Крайне важен, на наш взгляд, момент выбора второго сахароснижающего препарата в зависимости от уровня гликемии: при уровне $HbA_{1c} < 8,5\%$ — препараты СМ, при уровне $HbA_{1c} > 8,5\%$ — инсулин, в том числе в форме интенсивной инсулинотерапии при $HbA_{1c} > 10,0\%$ с возможностью последующей замены на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или комбинированную терапию (при достижении целевой гликемии). Выраженная декомпенсация углеводного обмена часто связана с развитием относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности. Инсулин быстро титруется и ассоциируется с большей вероятностью быстрого возвращения уровня глюкозы крови к целевым значениям.

Другим принципиальным моментом алгоритма является отсутствие одновременного применения более 2-х пероральных препаратов, особенно в сочетании с инсулином. Действительно, ни одно из последних исследований с использованием большого количества новейших препаратов в различных комбинациях, в том числе с инсулином, принципиально не улучшило результатов UKPDS [5] как по сахароснижающей эффективности, так и влиянию на риск осложнений. Более того, использование множества сахароснижающих препаратов (до 5-ти одновременно), обоснованно называется одним из возможных факторов повышения смертности в исследовании ACCORD [4].

Алгоритм в целом достаточно прост, ясен и, что самое главное, универсален: препараты 1-го ряда подходят большинству пациентов, старт терапии — метформин (кроме особых состояний с выраженным катаболизмом), выбор 2-го шага — СМ или инсулин, при неэффективности — интенсификация терапии: присоединение инъекций короткого инсулина перед завтраком, обедом или ужином (последовательно или одновременно) в зависимости от постприандиальной гликемии.

В алгоритм не включены комбинированные инсулины. Согласно консенсусному документу, комбинированные формы не рекомендуются на период подбора доз, переход на них возможен только после подбора дозы отдельно короткого и пролонгированного инсулина и, таким образом, является следующим этапом после интенсивной терапии. В нашем понимании, комбинированные инсулины могут являться одним из полноценных вариантов старта инсулинотерапии или следующего шага при неэффективности базального инсулина именно вследствие удобства, меньшего количества инъекций и потребности в обучении и, как следствие, более высокой приверженности пациентов лечению.

Отдельный вопрос — сроки изменения терапии. В алгоритме переход к последующему более интенсивному режиму определяется по уровню HbA_{1c} и обусловлен возможностями достоверного изменения этого показателя, т.е. 2–3 месяцами. Каждые 2–3 месяца определяется HbA_{1c} , и при уровне $HbA_{1c} > 7,0\%$ режим терапии усиливается. При этом «изменение терапии должно проводиться так быстро, как позволяют правила титрования препаратов».

Таким образом, согласно алгоритму, при неблагоприятном развитии событий большинством пациентов, имеющих не слишком высокий уровень HbA_{1c} (7,5–8,5%), через 6 месяцев от дебюта СД будут получать интенсивную инсулинотерапию.

На наш взгляд, столь быстрые темпы интенсификации терапии оправданы лишь в ряде случаев, когда имеется явный дефицит инсулинсекреторной функции. У большинства пациентов с

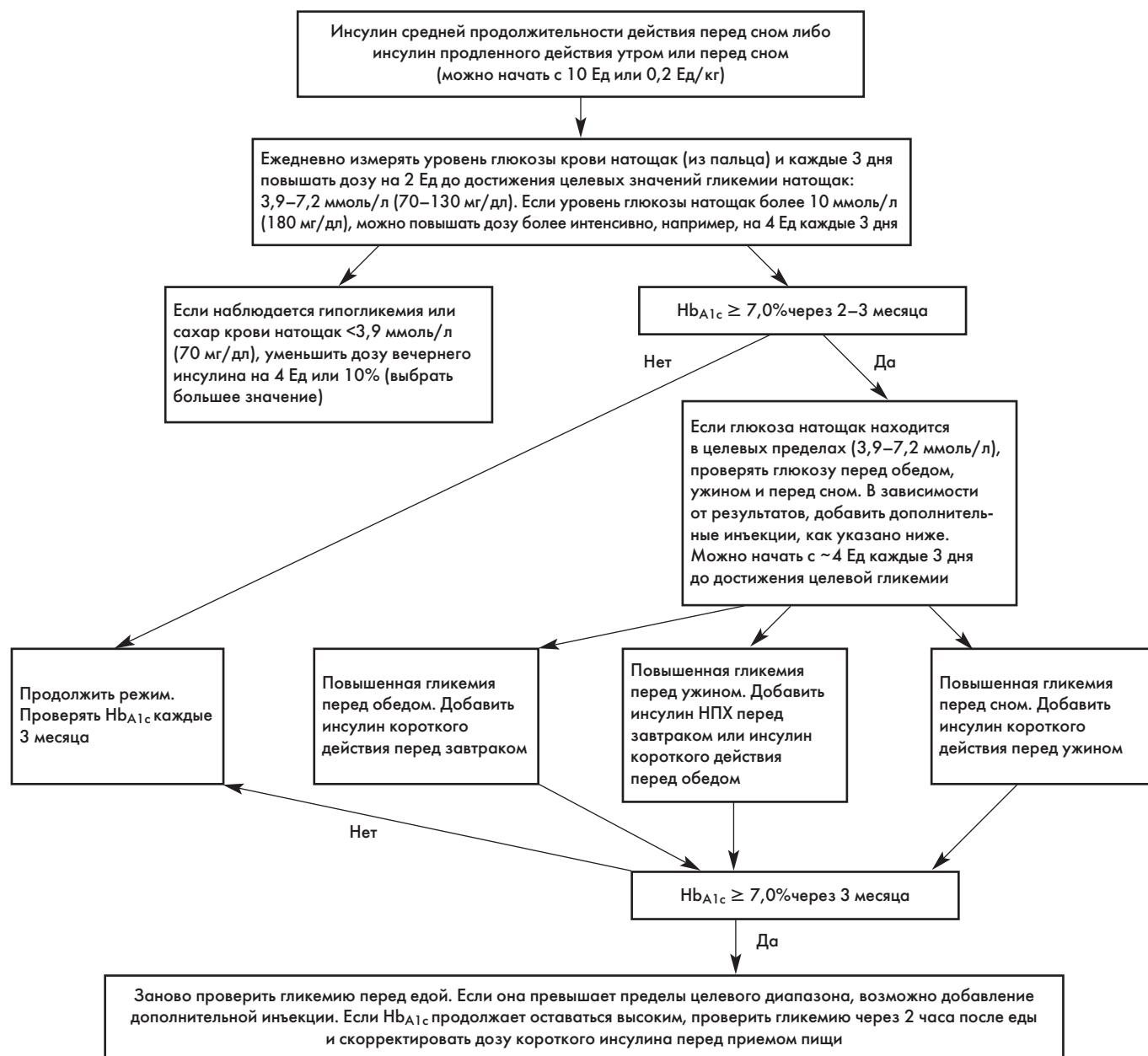


Рис. 2. Алгоритм инсулинотерапии

умеренным повышением уровня HbA_{1c} (7,5–8,5%) при условии более длительного периода титрования можно достигать целевой гликемии на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или их комбинации с базальным инсулином.

Этот вопрос представляется нам принципиально важным, поскольку быстрые темпы снижения гликемии отрицательно влияют как на прогрессирование микрососудистой патологии (особенно ретинопатии), так и состояние сердечно-сосудистой системы, и, возможно, уровень смертности, согласно последним данным исследования ACCORD [4].

Терапия 2-го ряда: с менее подтвержденным терапевтическим эффектом

К терапии 2-го ряда относятся эксенатид и пиоглитазон (росиглитазон не рекомендуется к применению):

- применяются в определенных клинических ситуациях. Особенно, когда гипогликемия крайне нежелательна (например, опасное место работы);

- если снижение веса является основной целью и уровень HbA_{1c} близок к целевому уровню ($< 8,0\%$), оптимальным является назначение эксенатида;

- если на фоне терапии препаратами 2-го ряда целевой уровень HbA_{1c} не достигается, возможно или добавление препаратов сульфонилмочевины, или прием препаратов 2-го ряда должен быть прекращен и добавлен базальный инсулин.

Комментарии

В терапию 2-го ряда выбора включен только один препарат из группы тиазолидиндионов (ТЗД) – пиоглитазон. Авторы алгоритма единогласно рекомендуют воздержаться от использования росиглитазона в связи с возможным повышением сердечно-сосудистого риска. Можно ли с этим согласиться?

ТЗД действительно вызывают достаточно большое количество побочных эффектов. Серьезным осложнением этих препаратов является риск остеопороза и переломов, особенно у женщин в постменопаузе [9, 10]. В ряде исследований терапия ТЗД ассоциировалась с увеличением веса и задержкой жидко-

сти, сопровождавшейся периферическими отеками и повышением частоты развития застойной сердечной недостаточности [11, 12]. Однако эти эффекты характерны для обоих препаратов данной группы.

Наиболее неоднозначным остается мнение о влиянии ТЗД на риск развития сердечно-сосудистой патологии, поскольку данные по росиглитазону и пиоглитазону абсолютно противоположны. У пиоглитазона признается возможный положительный эффект на сердечно-сосудистый риск, основанный на данных мета-анализа [13] и результатах исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) [14]. Исследование показало 10% снижение всех сердечно-сосудистых событий (недостоверное) и 16% снижение риска вторичной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда и инсульт (статистическая значимость которой многими исследователями расценивается как пограничная) [14]. У росиглитазона, также по данным мета-анализов, выявлено 30–40% повышение риска развития инфаркта миокарда [15, 16].

На наш взгляд, заключение о потенциальном сердечно-сосудистом риске росиглитазона, основанное на данных двух мета-анализов, включавших краткосрочные исследования продолжительностью не более 6 месяцев, является несколько преждевременным и не дает достаточно веских оснований полностью дискредитировать этот препарат.

В отличие от краткосрочных исследований, длительные рандомизированные исследования VADT [6], ADOPT (A Diabetes Outcomes and Progression Trial) [9], DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) [17] не подтвердили увеличение сердечно-сосудистого риска на терапии росиглитазоном у больных с СД 2 и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ).

Исследование RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glucemia in Diabetes) в настоящее время продолжается, однако, данные промежуточного анализа (3,75 лет) [11] также не выявили увеличения сердечно-сосудистых событий и смертности у больных с СД2, получающих росиглитазон в сравнении с метформином и СМ.

В соответствии с принципами доказательной медицины, до получения результатов контролируемых исследований отрица-

тельное влияние росиглитазона на сердечно-сосудистый риск нельзя считать доказанным.

В настоящем алгоритме в целом сделан акцент на медикаментозную терапию наиболее изученными, с доказанным эффектом, препаратами — метформином, СМ и инсулином. Такая терапия рекомендуется большинству пациентов с СД2. Препараты 2-го ряда (пиоглитазон и экзенатид) рекомендуются в клинических ситуациях: когда особенно важным является индивидуальный подход к необходимости особенно низкого риска гипогликемий и снижение веса (в случае экзенатида).

Агонисты амилина, ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды, ингибиторы DPP-4 вообще не включены в алгоритм вследствие «их более низкой или, в целом, одинаковой сахароснижающей эффективности по сравнению с препаратами первого и второго ряда и/или ограниченными данными о клиническом применении в сочетании с более высокой стоимостью». Тем не менее, авторы признают, что данные препараты «могут быть хорошим выбором для определенных категорий пациентов», никак не комментируя данные ситуации.

На наш взгляд, препараты этих групп могут оказать влияние на эффективность терапии и применяться при недостаточном эффекте метформина в качестве 2-го сахароснижающего препарата, если уровень HbA_{1c} близок к целевому ($< 7,5$ – $8,0\%$) и экономический фактор не имеет значения для пациента.

Заключение

Данный согласительный алгоритм ADA/EASD достаточно четко определяет тактику сахароснижающей терапии у больных СД2, однако ряд позиций этого документа требуют дополнительного обсуждения. Авторы консенсуса признают, что «другие клиницисты могут иметь различные суждения». Тем не менее, по многим принципиальным вопросам наши взгляды совпадают и, в согласии с авторами консенсуса, мы надеемся, что рекомендации алгоритма будут способствовать улучшению гликемического контроля и здоровья наших пациентов в течение длительного времени.

Литература

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the study of diabetes. *Diabetes care* 2008; 31:1–11.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes care* 2008; 31(suppl 1): S12–S54.
3. Guideline for management of postmeal glucose. // International Diabetes Federation, 2007. Available at: <http://www.idf.org>.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–2559.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
7. The ADVANCE Collaborative Group: intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560–2572.
8. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA, et al. Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; DOI: 10.1056/NEJMoa0806470. Available at: <http://theheart.org>
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–2443.
10. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349–54.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28–38.
12. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleanalysis. *Diabetes Care* 2007; 30:2248–2254.
13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2007; 298:1180–1188.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005;366:1279–1289.
15. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356: 2457–2471.
16. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:1189–1195.
17. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. // *Lancet* 2006; 368:1096–1105.

Дедов И.И.

академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Шестакова М.В.

д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва.

Викулова О.К.

к.м.н., старший научный сотрудник отделения диабетической нефропатии и гемодиализа

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва. E-mail: olga-vikuliva-1973@yandex.ru

Контроль гликемии сегодня и завтра

Когда проводимая терапия неэффективна

Авандия обеспечивает более длительный гликемический контроль
по сравнению с производными сульфонилмочевины и метформином ¹

Авандия™
росиглитазона малеат

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ® И АВАНДАМЕТ®

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препаратов Авандия и Авандамет перед назначением препаратов.
АВАНДИЯ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П № 013617/01-2003.
АВАНДАМЕТ: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ФСР 000079
АВАНДИЯ/АВАНДАМЕТ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Гипогликемические средства для перорального применения.
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: АВАНДИЯ: росиглитазон.
АВАНДАМЕТ: росиглитазон + метформин.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ: АВАНДИЯ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 2 мг, 4 мг, 8 мг росиглитазона малеата.
АВАНДАМЕТ: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, содержащие 1 мг или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина гидрохлорида соответственно.
Код АТХ: АВАНДИЯ: A10BG; АВАНДАМЕТ: A10BD02
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: АВАНДИЯ: Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, или метформином с целью улучшения контроля гликемии. Для улучшения гликемического контроля Росиглитазон можно применять также в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия). АВАНДАМЕТ: Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диеты или монотерапии тиазолидиндионом или метформином, а также пациентами, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндионом и метформином. Авандамет может быть использован в комбинации с производными сульфонилмочевины (трехкомпонентная комбинация) для гликемического контроля.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально.
АВАНДИЯ: 4 мг 1 раз в сутки. Через 6–8 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки (8 мг 1 раз или 4 мг 2 раза в сутки). АВАНДАМЕТ: 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации росиглитазон/метформин может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной 8 мг росиглитазона/2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформином.

Пожилые пациенты: специальной коррекции дозы не требуется. АВАНДАМЕТ: коррекция дозы должна быть основана на данных о функции почек, которую следует постоянно контролировать. Пациенты с нарушенной функцией почек: АВАНДИЯ: с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Пациенты с нарушением функции печени: АВАНДИЯ: противопоказан при умеренном или тяжелом нарушении. АВАНДАМЕТ: противопоказан. Дети и подростки: не рекомендуются.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: АВАНДИЯ: Повышенная чувствительность к росиглитазону или другим компонентам препарата, сахарный диабет типа 1; умеренное или тяжелое нарушение функции печени; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе, функционального класса I – IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином. Не рекомендовано совместное применение с нитратами. С острым или тяжелым почечной недостаточностью. АВАНДАМЕТ: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе, функционального класса I – IV по классификации NYHA; совместное применение с инсулином; острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок); печеночная недостаточность; алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома; почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина менее 70 мл/мин; острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Не рекомендуется совместное применение с нитратами.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактацидоз АВАНДАМЕТ: редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может возникнуть вследствие комбинации метформина, преимущественно у больных с клинически значимым нарушением функции почек. Функция почек АВАНДАМЕТ: Необходим регулярный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови. Задержка жидкости и сердечная недостаточность. Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, которая ухудшает течение хронической сердечной недостаточности. В очень редких случаях задержка жидкости может проявиться в виде быстрого и чрезмерного увеличения массы тела. Пациентов следует наблюдать на предмет развития симптомов, связанных с задержкой жидкости в организме. При ухудшении кардиологического статуса следует отменить Авандию или Авандамет. Назначение инсулина, также как и других пероральных сахароснижающих препаратов, не рекомендуется при остром коронарном синдроме.

Данные о возможности росиглитазона повышать риск развития ишемии миокарда недостаточны. Ретроспективный анализ краткосрочных клинических исследований выявил повышенный риск развития ишемических событий при лечении росиглитазоном по сравнению с группами контроля в целом (платцео плюс активные препараты). В этом же анализе при сравнении росиглитазона с другими пероральными сахароснижающими препаратами различия в частоте ишемических событий не отмечено. Повышенный риск развития ишемии миокарда, ассоциированный с росиглитазоном, не подтвердился в дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, сравнивающих росиглитазон метформином и сульфонилмочевиной. Связь между приемом росиглитазона и риском развития ишемии не установлена.

Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может увеличивать риск появления отеков. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуется усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины при необходимости.
Мониторинг функции печени. Имеются редкие сообщения о нарушении функции печени при приеме росиглитазона. Терапия не должна инициироваться, если исходно отмечается повышение концентрации фермента АЛТ более, чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. Увеличение массы тела. Рекомендован тщательный мониторинг. Анемия. Лечение росиглитазоном может сопровождаться уменьшением уровня гемоглобина. Риск развития анемии увеличивается при исходно сниженных значениях гемоглобина. Гипогликемия. АВАНДИЯ: Риск развития увеличивается при сочетании применении с препаратами сульфонилмочевины или в качестве тройной терапии. Может потребоваться коррекция дозы сульфонилмочевины. Хирургические вмешательства. АВАНДАМЕТ: необходимо отметить за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновлять не ранее чем через 48 ч после операции. Применение контрастных средств, содержащих йод. АВАНДАМЕТ: следует отменить до контрастного рентгенологического исследования или во время него, и возобновлять его прием можно не ранее 48 часов после процедуры, и только после подтверждения нормальной функции почек. Женщины предменопаузного возраста с отсутствием овуляций. Вследствие повышения чувствительности к инсулину, лечение данными препаратами женщин в предменопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину может привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть.
Беременность и лактация. Не рекомендованы. Возможный риск для человека неизвестен.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ. При сочетании применении с ингибиторами CYP2C8 (нпр. Гемфиброзил) или индукторами фермента CYP2C8 (нпр. Рифампицин), необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон-метформин повышается риск развития лактацидоза. Требуется более частый контроль гликемии и коррекция дозы при необходимости при сочетании применении препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, диуретики, ингибиторы АПФ.
Влияние на способность управлять автомобилем и/или другими механизмами. Не влияет.
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, регистрируемые в двойных-слепых клинических испытаниях (частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто (>10%), часто (1–10%), иногда (0,1–1%).
Росиглитазон монотерапия (АВАНДИЯ): часто: анемия, гиперхолестеринемия; иногда: гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, увеличение веса, повышение аппетита, парестезия, метеоризм, тошнота, рвота, гастрит; иногда: гиперлипидемия, ухудшение течения СД, гиперхолестеринемия, увеличение веса, анорексия, запор, отеки.
Росиглитазон + сульфонилмочевина (как отдельные компоненты): часто: тромбоцитопения, анемия, гипогликемия, увеличение веса, гиперлипидемия, головокружение, отек лица, отеки; иногда: лейкопения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение аппетита, одышка, метеоризм, нарушение функции печени, усталость. Росиглитазон + метформин (АВАНДАМЕТ) или как комбинация отдельных препаратов: часто: гипогликемия; часто: анемия, гиперхолестеринемия, увеличение веса, гиперлипидемия, тошнота, отек; иногда: гранулоцитопения, анорексия, головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, диспепсия, миалгия.
В долгосрочном исследовании у женщин, получавших монотерапию росиглитазоном, было выявлено увеличение частоты случаев переломов костей (ступни, кисти и руки). Риск переломов должен приниматься во внимание при лечении пациентов росиглитазоном, особенно женщин.
ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время нет данных о передозировке Авандии. В клинических исследованиях добровольцы хорошо переносили пероральные дозы росиглитазона до 20 мг. Передозировка метформина может приводить к развитию лактацидоза, который является неотложным медицинским состоянием и требует лечения в условиях стационара. В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую поддерживающую терапию, руководствуясь клиническим состоянием пациента.
Для выведения из организма лактата и метформина следует использовать гемодиализ, однако росиглитазон не удаляется посредством гемодиализа.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Лаксо Валлюм СА, Испания.
Адрес производителя: Glaxo Wellcome Production, Z.I. du Terras, Mayenne, France / Лаксо Валлюм Продакшн, З.И. ду Тера, Майенн, Франция
Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Дополнительная информация о препарате в России: 121614, Москва ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские холмы», 5 этаж.
Тел.: (495) 777-89-00, Факс: (495) 777-89-04

Литература

1. Kahn S, Haffner S, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427–443. Erratum in N Engl J Med 2007;356:1387–388.

