

Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание

Интервью с академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, директором Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России **Мариной Владимировной Шестаковой**.

Для цитирования: Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание. Интервью с М.В.Шестаковой. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190378

Interview

Updated clinical guidelines “Standards of specialized diabetes care”, 9th Edition. What is important

Interview with Marina V. Shestakova.

For citation: Updated clinical guidelines “Standards of specialized diabetes care”, 9th Edition. What is important. Interview with M.V.Shestakova. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190378

– *Марина Владимировна, когда ожидается выход 9-го выпуска Алгоритмов?*

– С 22 по 25 мая будет проходить VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Традиционно на конгрессе мы обозначаем все новое и значимое, что произошло в эндокринологии за последние 1–2 года. В 2019 г. мы переиздаем наши уже ставшие традиционными «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Эти рекомендации претерпели уже 8 выпусков, последний был в 2017 г. Могу отметить, что данные клинические рекомендации очень востребованы, они стали настольной книгой эндокринологов и врачей других специальностей, встречающихся в своей практике с больными сахарным диабетом (СД). Мы обновляем Алгоритмы раз в 2 года, и в 2019 г., к конгрессу, выходит 9-й выпуск.

– *Какие основные изменения внесены в текст этих рекомендаций?*

– За последние 2 года произошло множество событий, и Алгоритмы оперативно откликаются на наиболее значимые из них. Мы внесли коррективы в персонализированные подходы лечения СД, главным образом 2-го типа (СД 2), потому что основные новости и события коснулись подходов к лечению именно этого варианта диабета. Если диабет 1-го типа пока находится в ожидании новых открытий в лечении, то о диабете 2-го типа



можно сказать, что революционные события уже происходят.

Главное, что произошло в отношении диабета 2-го типа, – это изменение парадигмы лечения. Еще 10 лет назад, до 2008 г., основная идеология в лечении заключалась в стремлении любой ценой достичь идеальной компенсации диабета по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Идеальной считалась компенсация при достижении уровня HbA_{1c} в диапазоне 6,5–7,0%. После 2008 г. были получены результаты крупнейших международных рандомизированных клинических исследований, которые заставили нас пересмотреть такой подход. Тогда мы поняли, что эта «идеальная» цель не может подходить всем, у каждого пациента она должна быть индивидуализиро-

ванной. И, выстраивая план лечения пациентов, мы стали стремиться к индивидуальной цели: у кого-то это 6,5% гликированного гемоглобина, у кого-то – 7,0–7,5%, у пожилых это может быть даже 8,0–8,5%, чтобы не спровоцировать гипогликемию. В настоящее время коррективы вносятся и в этот посыл. Стремление к поддержанию индивидуального целевого уровня гликемии сохраняется, но главной целью лечения становятся увеличение продолжительности жизни больного, снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смерти. В 60–70% случаев смерть наступает в результате фатальных осложнений ССЗ. Сегодня идеология индивидуализированного лечения диабета 2-го типа прежде всего базируется на предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, сосудистой смертности. Исследования последних лет продемонстрировали, что это возможно. Появились новые классы сахароснижающих препаратов, которые в крупных клинических испытаниях продемонстрировали возможность снижения вероятности сердечно-сосудистых событий и увеличения продолжительности жизни больных. Речь идет о двух группах препаратов – это агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – иНГЛТ-2 (глифлозины).

Среди арГПП-1 доказали такой эффект лираглутид (в нашей стране он зарегистрирован и широко используется), семаглутид (этот препарат находится сейчас на стадии регистра-

Таблица 1. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов Tab. 1. Personalization of the choice of hypoglycemic drugs			
Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • ИНГЛТ-2 • арГПП-1	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	
АССЗ* (кроме сердечной недостаточности)	• ИНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид [†])	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	• ИНГЛТ-2	• Метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • Акарбоза • Инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • ТЗД • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП I–IIIa стадии (СКФ>45 мл/мин/1,73 м ²)	• ИНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид [†]) • ПСМ (гликлазид МВ)	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП IIIb–V стадии (СКФ<45 мл/мин/1,73 м ²)		• Метформин (до ХБП IIIb стадии) • ПСМ (до ХБП IV стадии) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП IV стадии) • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид) • Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • ИНГЛТ-2 • арГПП-1 (при СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²) • ТЗД • Акарбоза • иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	• Метформин • арГПП-1 • ИНГЛТ-2	• иДПП-4 • Акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) • ПСМ • ТЗД • Инсулины
Гипогликемии	Препараты с низким риском: • Метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • ИНГЛТ-2 • ТЗД • Акарбоза		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды • Инсулины

*Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза: ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).
[†]Регистрация препарата в Российской Федерации ожидается в 2019 г.
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидинионы, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ции, но мы уже вносим его в Алгоритмы с пометкой «в ожидании регистрации»). Такой эффект доказал еще альбиглутид, но его регистрация в нашей стране не планируется. Кроме того, уже сейчас опубликован лаконичный пресс-релиз о наличии кардиопротективного эффекта у препарата дулаглутид (исследование REWIND). Полностью результаты исследований дулаглутида будут доложены на конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) в июне 2019 г.

Из ИНГЛТ-2 (глифлозинов) у больных СД 2 доказали выраженный кардиопротекторный эффект все три зарегистрированных препарата: эмпаглиф-

лозин (в исследовании EMPA-REG OUTCOME препарат доказал и снижение вероятности повторных сердечно-сосудистых событий, и сердечно-сосудистой смертности, и даже общей смертности у пациентов, имеющих атеросклеротические ССЗ – АССЗ в анамнезе), канаглифлозин (в исследовании CANVAS) и дапаглифлозин (в исследовании DECLARE). Исследование DECLARE с дапаглифлозином несколько отличается от исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS по характеристикам участвующих в испытании больных. Если в исследовании эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME 99% пациентов уже пере-

несли сердечно-сосудистые события – инфаркт, инсульт, ампутации, операции на сосудах сердца и др., то в DECLARE таких пациентов было только 40%, остальные 60% пациентов имели только факторы риска сердечно-сосудистых событий, т.е. речь шла о первичной профилактике. Исследование DECLARE подтвердило возможность профилактики сердечной недостаточности (CH) у всех пациентов – как в группе первичной, так и группе вторичной профилактики, продемонстрировало защиту конкретно от повторного инфаркта миокарда, если предыдущий был перенесен в диапазоне до 2 лет до включения в исследова-

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте
Stratification treatment tactics depending on the level of HbA_{1c} in the debut



Примечание. Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA_{1c} должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, хронической сердечной недостаточности, ХБП, ожирения, риска гипогликемии определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

ние, а также показало возможность защиты почек как в группе первичной, так и вторичной профилактики.

Напомним, что во все эти исследования включались пациенты с СД 2. Результаты исследований показали, что сахароснижающие препараты демонстрируют кардиопротективный и нефропротективный эффекты в той же мере, как и препараты, которые создавались специально для лечения заболеваний сердца или почек, и это удивительный факт. Некоторые известные кардиологи считают, что глифлозины называются антидиабетическими или сахароснижающими по чистой случайности. По их мнению, глифлозины прежде всего являются кардиологическими препаратами, а то, что они снижают сахар, – их плейотропный эффект. Такое мнение имеет все основания, потому что основной эффект глифлозинов, как мы теперь знаем, – предупреждение развития и прогрессирования СН, причем любой – как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса. К концу 2020 г. будут завершены исследования с использованием глифлозинов, которые проводят уже не эндокринологи на популяции пациентов с диабетом, а кардиологи у больных с СН без диабета.

Учитывая все изложенное, масштаб полученных данных, в Алгоритмах мы расширили, уточнили и детализировали нашу таблицу по персонализиро-

ванному лечению диабета 2-го типа (табл. 1). Мы внесли изменения во все графы данной таблицы: «приоритетные препараты», «безопасные/нейтральные препараты» (их можно назначить, они не влияют на основную проблему) и «нерекомендованные препараты» для различных клинических ситуаций.

Впервые обозначена группа пациентов с диабетом 2-го типа, имеющих только сердечно-сосудистые факторы риска (артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию), еще не перенесшие ни инфаркта, ни инсульта, ни других осложнений. Этой категории пациентов можно назначать препараты из группы арГПП-1 либо глифлозины начиная с дебюта диабета и для профилактики сердечно-сосудистых событий. Для обоих классов препаратов класс доказательности в отношении первичной профилактики АССЗ пока не очень высокий (по всем критериям это класс 2b). Но обозначить такую опцию мы сочли необходимым.

Еще одна графа таблицы – больные, страдающие АССЗ. У таких пациентов в приоритете, конечно, арГПП-1 и глифлозины.

У пациентов с СН бесспорные лидеры – глифлозины, а не арГПП-1, поскольку последние никак не влияют на СН, они нейтральны к ней. Более того, в последних зарубежных рекомендациях 2018 – начала 2019 г. указа-

но, что, если пациент получает сахароснижающие препараты, но не получает глифлозины, рекомендуется дополнить терапию глифлозином вместо одного из ранее применяемых сахароснижающих препаратов, потому что он предупреждает прогрессирование СН.

Далее в таблице идут позиции по болезни почек; в приоритете опять же арГПП-1 и глифлозины. Также сохраняет свое приоритетное положение гликлазид МВ из группы препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), поскольку у него есть хорошая доказательная база по положительному влиянию на почки по результатам крупного исследования ADVANCE.

Таблица дополнена данными о препаратах, чьи эффекты безопасны или опасны в отношении развития гипогликемических состояний.

Таким образом, эта важная для практической работы таблица детализирована и расширена.

– Марина Владимировна, внесены ли изменения в стратификацию лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте заболевания?

– Мы несколько перефразировали наши схемы сахароснижающей тактики при диабете 2-го типа, начиная с его дебюта. Если ранее мы ориентировались на усредненный уровень HbA_{1c} в дебюте (диапазон 6,5–7,5% – начинали с монотерапии, выше 7,5 и

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} *,**
Tab. 2. Algorithm of individualized selection of treatment goals by HbA_{1c}

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний*** и/или риска тяжелой гипогликемии****		<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.
 **Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.
 ***Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).
 ****Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность сахарного диабета, ХБП III–V стадии, деменция.
 Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни», которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Следует учесть, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой, и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

до 9% – начинали с двойной терапии; выше 9% – с тройной терапией или инсулина), то теперь тактика иная. Мы несколько видоизменили обоснование терапии в дебюте заболевания. Теперь рекомендуется следующая тактика:

- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень пациента не более чем на 1% – показана монотерапия;
- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает целевой уровень на 1,0–2,5% – показана двойная терапия сразу со старта;
- если выявленный уровень HbA_{1c} превышает целевой уровень больше чем на 2,5%, то можно начать с тройной терапии или инсулинотерапии (см. рисунок).

Эту часть мы видоизменили, поскольку считаем такой персонализированный подход более правильным, чем ориентиры на усредненные параметры.

В Алгоритмах приведена таблица, позволяющая выбрать индивидуальную цель терапии, ориентируясь на уровень HbA_{1c} и исходя из возраста пациента, наличия атеросклеротических осложнений и риска гипогликемии (табл. 2).

Похожая таблица и раньше присутствовала в Алгоритмах, но мы ее расширили. Пожилой возраст мы сейчас разбили на несколько градаций в зависимости от функциональной активности пациента. К функционально независимым пациентам относятся пожилые люди, которые сами себя обслуживают и не нуждаются в посто-

ронной помощи; к пожилым, функционально зависимым, отнесены люди, которые нуждаются в посторонней помощи, которые находятся в состоянии старческой астении, деменции или на завершающем этапе жизни. Для пожилых пациентов предлагается несколько вариантов целевого уровня HbA_{1c}. У пожилых и функционально активных больных целевой уровень может быть почти такой же, как и у среднего возраста – 7,5%. В то же время для пациентов при низкой ожидаемой продолжительности жизни цели лечения становятся менее строгими, а на завершающем этапе жизни нужно стремиться к тому, чтобы не было явных признаков декомпенсации – гипо- или гипергликемии.

– Внесены ли еще какие-то изменения в Алгоритмы?

Да, конечно. Немного обновлены позиции по метаболической хирургии как методу лечения СД с морбидным ожирением. Эта глава была в прошлом выпуске от 2017 г. В обновленные Алгоритмы мы ввели информацию о том, как вести пациентов после хирургического вмешательства. В предыдущем выпуске были описаны показания к хирургическому лечению, выбор варианта операции. Однако было недостаточно информации по тому, как вести пациентов после хирургического лечения. Ведь у пациентов существенно меняется образ жизни, меняется анатомическое строение желудочно-кишечного тракта, по-другому усваивается пища, может развиваться синдром мальаб-

сорбции, не усваиваются витамины. Мы расширили соответствующий раздел Алгоритмов, дополнили рекомендациями о том, как вести себя после операции, чем лечиться, как замещать витаминную и минеральную недостаточность.

Обновлены позиции по целевым значениям уровня артериального давления (АД). Учитывая накопленные масштабные данные по факторам риска, в частности по АД при СД, и следуя европейским рекомендациям, мы ужесточили требования к контролю АД при СД. Как вы помните, несколько лет назад мы придерживались таких параметров целевого АД у пациентов с диабетом: систолическое АД 130 мм рт. ст. и не выше, диастолическое АД – 80 мм рт. ст. и не выше. Затем все страны мира, мотивируясь недоказанностью пользы, сделали ошибочный шаг: эта жесткая планка была поднята до 140 и 90. В результате мы увидели негативные последствия такого решения. Нужно отметить, что мы старались удержаться на прежних позициях и все-таки сделали в предыдущих российских рекомендациях шаг навстречу европейским рекомендациям: мы не указали строго 140, но рекомендовали придерживаться диапазона от 120 до 140 мм рт. ст. Теперь мы, как и наши европейские коллеги, вновь вернулись к прежним, более жестким параметрам целевого АД для пациентов с диабетом – до 130 и 80 мм рт. ст., но оговариваем нижний порог: ниже 130, но не ниже 120 мм рт. ст. по систолическому АД; ниже 80, но не ни-

же 70 мм рт. ст. по диастолическому АД, поскольку иначе оно будет чрезмерно низким, особенно для пожилых людей.

В Алгоритмах теперь присутствуют градации по пожилым в отношении АД. Для пожилых целевые уровни АД несколько выше, чем для общей популяции больных. Это обусловлено необходимостью обеспечения достаточной перфузии мозга и почек, поэтому для пожилых пациентов с диабетом старше 65 лет целевой уровень систолического АД < 140 мм рт. ст. считается допустимыми.

Внесены изменения в раздел Алгоритмов, который касается дислипидемии при диабете. Выделена группа больных сверхвысокого риска повторных атеросклеротических заболеваний, у которых прогрессирование

атеросклеротического поражения артерий, развитие острого коронарного синдрома или критической ишемии нижних конечностей сохраняется, несмотря на достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ниже 1,8 ммоль/л. У таких больных целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности должен быть не выше 1,5 ммоль/л.

В Алгоритмы добавлены рекомендации по диагностике и лечению синдрома гипогонадизма у мужчин с СД 2. Это клинический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам. Этой главы ранее в Алгоритмах не было, она введена впервые. Появление этой главы связано с получением результатов Российского межрегио-

нального исследования. Для уточнения распространенности этого состояния пациенты в разных регионах страны на амбулаторном этапе прошли лабораторную диагностику гипогонадизма. Оказалось, что почти каждый третий (32%) мужчина с диабетом 2-го типа в возрасте старше 45 и до 70 лет страдает гипогонадизмом, подтвержденным результатами гормонального обследования. И, конечно, таких людей можно и нужно лечить препаратами тестостерона. В соответствующей главе мы указываем, как выявлять гипогонадизм, что нужно исследовать, какими препаратами можно помочь скорректировать это состояние.

– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.