

Диабет – основни принципи на лечение на диабет тип 2 В рамките на последните консенсуси

Доц. Мария Орбецова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Целта на всички съвременни терапевтични подходи при захарен диабет тип 2 е осигуряване на навременен и бърз контрол на хипергликемията, който да се запази оптимален за продължителен период в хода на лечението. Диагностицирането на диабет тип 2 често става години след реалния старт на заболяването, поради което още при поставяне на диагнозата може да са налице усложнения.

При диагностициране на диабета:

- 50% от пациентите вече имат усложнения
- до 50% от бета-клетъчната функция вече е изгубена

Днес разполагаме с различни терапевтични възможности и стратегии за повлияване на персистиращата хипергликемия, насочени срещу хроничната инсулинова резистентност или неадекватната и упадаща с времето β -клетъчна функция. Въпреки това, голяма част от пациентите не успяват да постигнат и задържат добрия гликемичен контрол във времето.

Сегашно състояние:

- 2/3 от пациентите не са постигнали необходимото ниво на HbA_{1c}
- Повечето се нуждаят от мултифармакологичен подход за постигане на добър и дълготраен гликемичен контрол

Като извод от последните проучвания в областта на диабет тип 2, включително и 10-годиш-

ното проследяване на пациентите от UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), може да се обобщи, че интензивното лечение в ранните стадии на заболяването би могло да доведе до значими ползи – сигнификантно намаляване на риска от поява на микро- и макроваскуларни усложнения. Колкото по-късно в развитието на заболяването се интензифицира гликемичният контрол, толкова по-малко вероятно е това да окаже изразен положителен ефект върху прогресията на усложненията.

Горната граница на HbA_{1c} при недиабетици е 6.1% (средна стойност \pm SD; $5 \pm 2\%$;) според стандартизираните измервания в проучванията DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS, което е оповестено в Националната програма за стандартизиране на гликирания хемоглобин (NGSP) и адаптирано за повечето налични търговски китове. Целите на гликемичния контрол при пациентите с диабет, препоръчвани от Американската диабетна асоциация (ADA), Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) и Международната диабетна федерация (IDF), дадени по-долу, се базират на доказателствата за ре-

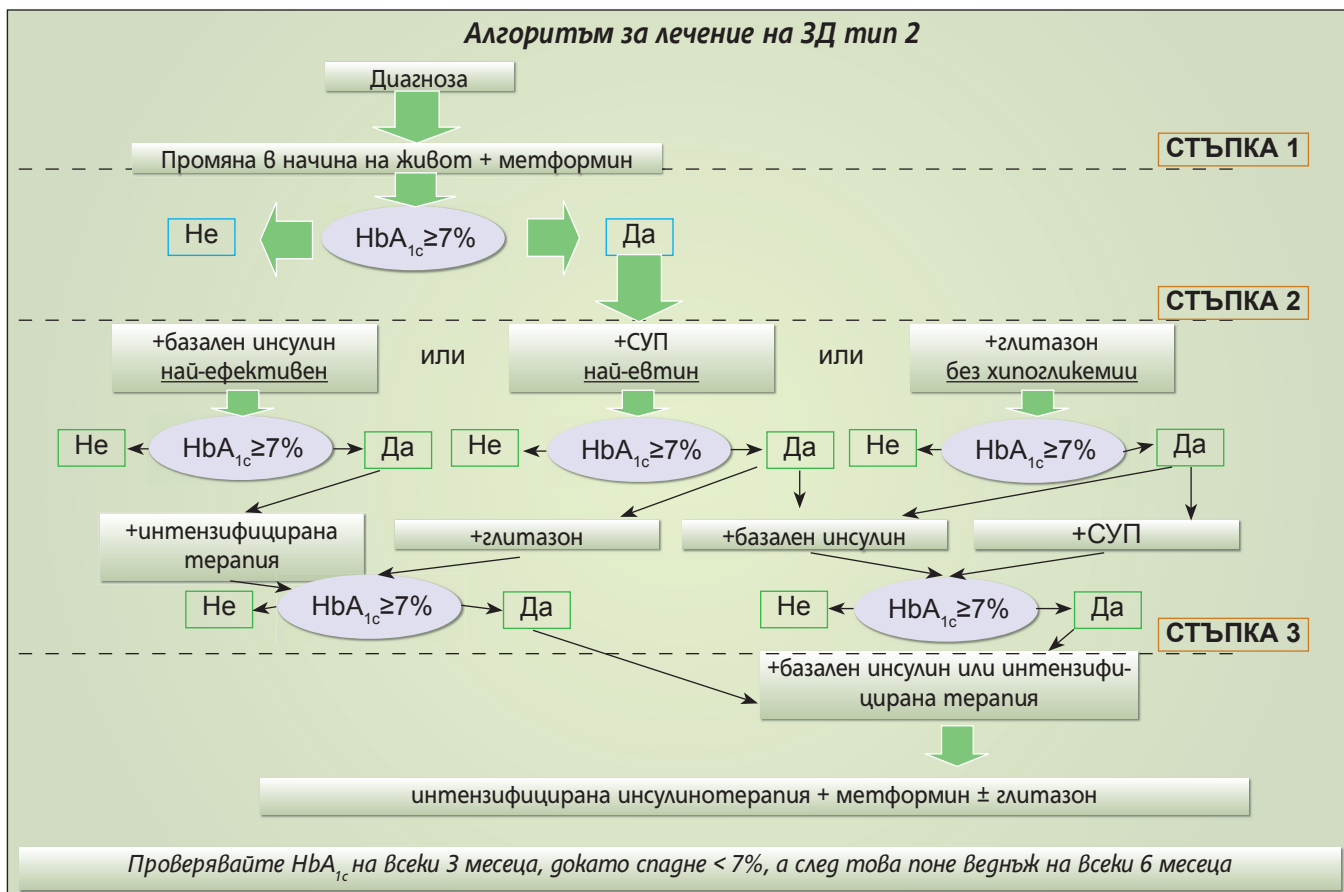
дукция на риска от развитие на усложнения с времето.

Редица последни проучвания са си поставяли за цел $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ при различни видове интервенции. Резултатите от проучването ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) с първична цел: възможна редукция на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) при достигане ниво на $HbA_{1c} \leq 6.0\%$ в сравнение с ниво на $HbA_{1c} < 7.9\%$, показват повишена сърдечно-съдова смъртност в групата на интензифицирано лечение. Резултатите от проучването ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Diseases: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) и проучването VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), които са извършени при разнородни популации диабетици и с различни лечебни подходи, не показват повишена обща и сърдечно-съдова смъртност при интензивните режими, постигнали ниво на гликирания хемоглобин, съпоставимо с 6.5% в проучването ACCORD. Обаче нито едно от тези проучвания не показва значими ползи от интензифицирания гликемичен контрол върху крайните резултати, касаещи сърдечно-съдовата смъртност.

Според сегашния консенсус ниво на $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ трябва да служи като сигнал за действие за инициране или смяна на терапията с цел спадане на $HbA_{1c} < 7.0\%$. Очевидно е, че тази цел не е подходяща и практична за всички пациен-

Цели на гликемичния контрол

ADA: принципно	$HbA_{1c} < 7\%$
индивидуално	$HbA_{1c} < 6\%$
(колкото се може по-близо до нормата без изразена хипогликемия)	
EASD – IDF:	$HbA_{1c} < 6.5\%$



Основни послания на алгоритъма:

- Достигане и поддържане на гликемията в рамките или близко до нормата
- Промяна в начина на живот и включване на метформин при поставяне на диагнозата
- Навременно включване на други медикаменти или смяна на терапевтичния режим при недостигане на гликемичните цели
- Ранно включване на инсулинова терапия
- Нови терапевтични възможности

Принципи на подбор на антихипергликемичните медикаменти

- Ефективност за намаляване на кръвната захар
- Екстрагликемични (плейотропни) ефекти, повлияващи късните усложнения
- Профил на безопасност
- Поносимост
- Улеснен начин на приложение
- Цена

ми – трябва да бъдат преценени индивидуалните ползи и рискове от по-агресивни режими. При всеки пациент трябва да се вземат предвид фактори като очаквана продължителност на живот, риск от хипогликемия, наличие на ССЗ.

В допълнение към овладяване на хипергликемията, трябва да се засили вниманието върху контрола на хипертонията и дислипидемията, с което да се повлияе върху микроваскуларните и сърдечно-съдовите усложнения.

Избор на антидиабетни медикаменти и ролята им в лечението на диабет тип 2

Редица мета-анализи и обзори са обобщили и сравнили глюкозо-понижаващата ефективност и специфичните характеристики на всички налични медикаменти в лечението на диабет тип 2, отразени в таблиците по-долу. Целта на подобно резюмиране е да бъде предоставена достатъчно изчерпателна информация, касаеща критериите за подбор на медикаментите, препоръките за реда им на включване при нужда от комбинирана терапия, предимствата и недостатъците на всеки отделен препарат, което да помогне на лекуващите екипи при оформяне на

индивидуалните лечебни стратегии. Препоръчителният избор на терапевтичните опции, т.е. разделянето им на *добре валидирана* и *по-слабо валидирана терапия*, се базира на вида и степенята на доказателственост на съществуващите до момента данни от големи интервенционни проучвания за ефективност от приложението на даден медикамент по отношение на гликемичните цели.

Избор на терапевтични стратегии според гликемичния контрол и предшестващата терапия

Стартирането и адаптирането на инсулиновото лечение трябва да бъде съобразено с начина на живот и хранене на пациента. Алгоритъмът дава само основни насоки за започване и нагласяване на дозата на инсулина. Готовите инсулинови микстури не се препоръчват при първоначално нагласяване на дозите, обаче могат да се използват за удобство, обикновено преди закуска и/или вечеря, ако про-

Интервенция	Очаквано ↓ HbA _{1c}	Предимства	Недостатъци
Добре валидирана терапия Стъпка 1: начална терапия			
Диета/режим	1–2%	Ниска цена, много предимства	Няма ефект при повечето пациенти през първите години
Метформин	1–2%	Не е скъп, неутрален за теглото	ГИТ странични ефекти; контраиндициран при ХБН
Стъпка 2: допълнителна терапия			
Инсулин	1.5–3.5%	Няма ограничение на дозата; бърз ефект, подобрява липидния профил	Инжектиране, хипогликемия, повишение на теглото, аналозите са скъпи
СУП	1–2%	Бързо действие	Повишение на теглото, хипогликемия (особено глибенкламид и хлорпропамид).
По-слабо валидирана терапия			
Тиазолидин-гуони	0.5–1.4%	Подобряват липидния профил (пиоглитазон), потенциална редукция на МИ (пиоглитазон)	Задържа на течности, СН, Повишение на теглото, фрактури, скъпи, възможно увеличение на риска от МИ (розиглитазон)
GLP-1 агонист	0.5–1%	Редукция на тегло	Двукратно инжектиране, често ГИТ странични ефекти, скъп, малък опит по отношение на дълготрайната безопасност

Друга терапия			
α-Глюкозидазни инхибитори	0.5–0.8%	Неутрални за теглото	Чести ГИТ странични ефекти; 3-кратен прием, скъпи
Глиниди	0.5–1.5%	Бързо действие	Повишение на теглото, 3-кратен прием, хипогликемия, скъпи
Прамлинтид	0.5–1%	Редукция на тегло	3-кратно инжектиране, често ГИТ странични ефекти, скъп, малък опит по отношение на дълготрайната безопасност
DPP-4 инхибитор	0.5–0.8%	Неутрален за теглото	Скъп, малък опит по отношение на дълготрайната безопасност

Нови медикаменти		
Препарат	Индикации/ Доза	Коментар
Pramlintide (Symlin)	Захарен диабет тип 2. Начална доза 60 µg, покачване до 120 µg според поносимостта. Понижение с 50% на препрандиалния бързодействащ инсулин или аналог, вкл. микстури.	Допълнителна терапия при пациенти с прандиален инсулин и незадоволителен контрол. Необходимо е често мониториране на кръвната захар за титриране на дозата. Противопоказан при пациенти с нарушен усет за хипогликемия и гастропареза.
Exenatide (Byetta)	Допълнителна терапия за подобряване на контрола при ЗД тип 2, на лечение със СУП или метформин + СУП. Начална доза 5 µg двукратно дневно в рамките на 60 минути преди сутрешно и вечерно хранене. Дозата може да се покачи на 10 µg двукратно дневно след 1 месец.	Не замества инсулина при инсулинозависими пациенти. Не трябва да се прилага при пациенти със ЗД тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Не се препоръчва при пациенти с ХБН или тежка бъбречна увреда – креатининов клирънс <30 mL/min/1.73m ² .
Sitagliptin (Januvia)	Начална доза 100 mg еднократно дневно сутрин. При креатининов клирънс 30–50 mL/min/1.73m ² – до 50 mg дневно. При креатининов клирънс <30 mL/min/1.73m ² – до 25 mg дневно. Максимална доза 100 mg дневно.	Прилага се независимо от храненето.
Sitagliptin + Metformin (Janumet)	Начална доза 50 mg / 500 mg двукратно дневно. Максимална доза 50 mg / 1000 mg двукратно дневно.	Приема се с храната. Не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна увреда.

порцията на необходимите дози бързодействащ и интермедиерен инсулин са сходни с фиксираните в съответната микстура.

В заключение, захарният диабет тип 2 се превръща в пандемия, носеща сериозен социален и икономически товар на обществото. На преден план стоят късните усложнения на заболяването, които влошават качеството на живот на диабетиците – водят до инвалидизиране и повишена смъртност. Понастоящем разполагаме с широк набор от антидиабетни медикаменти, включително нови класове с допълнителни благоприятни възможности за по-дълго съхранение на бета-клетъчната функция. Консенсусите предлагат различни варианти на комбинирана терапия, чието започване трябва да се превърне в правило при непостигане на таргетните нива на гликирания хемоглобин в рамките на 2–3 месеца. Алгоритмите имат насочващ и препоръчителен характер, терапевтичната стратегия при всеки пациент трябва да бъде съобразена с индивидуалните му характеристики и адаптирани цели по отношение на цялостния контрол на заболяването.

ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 2, НЕЛЕКУВАНИ С МЕДИКАМЕНТИ

Започнете монотерапия при нива на HbA_{1c} 6%–7%

Опции:

- Метформин
- Тиазолидиндиони
- Инсулинови секретогози
- Дипептидил пептидаза 4 инхибитори
- α -Глюкозидазни инхибитори

Мониторирайте и титрирайте медикаментите 2–3 месеца

ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 2, НЕЛЕКУВАНИ С МЕДИКАМЕНТИ

Започнете комбинирана терапия при нива на HbA_{1c} 7%–8%

Опции:

- Инсулинови секретогози + метформин
- Инсулинови секретогози + тиазолидиндиони
- Инсулинови секретогози + α -глюкозидазни инхибитори
- Тиазолидиндиони + метформин
- Дипептидил пептидаза 4 инхибитори + метформин
- Дипептидил пептидаза 4 инхибитори + тиазолидиндиони
- Инсулинови секретогози + метформин + тиазолидиндиони

Фиксирани комбинации

- Тиазолидиндион (пиоглитазон) + метформин
- Тиазолидиндион (розиглитазон) + метформин
- Тиазолидиндион (розиглитазон) + СУП (глимепирид)
- Тиазолидиндион (пиоглитазон) + СУП (глимепирид)
- СУП (глибурид) + метформин

При някои случаи могат да се използват бързодействащи инсулини (инсулинови аналози) или инсулинови (аналогови) микстури.

Инхалаторен инсулин може да се използва като монотерапия или в комбинация с орални средства или бавнодействащи аналози.

Всички орални препарати могат да се комбинират с инсулин, терапевтичните комбинации трябва да се базират на самоконтрола на кръвната захар.

ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 2, НЕЛЕКУВАНИ С МЕДИКАМЕНТИ

Започнете/интензифицирайте комбинирана терапия при нива на HbA_{1c} 8%–10%

Могат да се прилагат всички посочени по-горе опции за овладяване на кръвната захар на гладно и постпрандиално

Започнете/интензифицирайте инсулинова терапия при нива на HbA_{1c} >10%

Опции:

- Бързодействащ инсулин, инсулинов аналог или инхалаторен инсулин + дългодействащ инсулинов аналог или НРН инсулин
- Инсулинови (аналогови) микстури

ЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 2, НЕ ПОСТИГНАЛИ ГЛИКЕМИЧНИТЕ ЦЕЛИ

Подходящи са всички посочени при нелекуваните пациенти терапевтични комбинации.

Екзенатид може да се комбинира с оралните медикаменти при пациентите с незадоволителен контрол.

Доказани комбинации:

- Екзенатид + секретогози (СУП)
- Екзенатид + метформин
- Екзенатид + секретогози (СУП) + метформин
- Екзенатид + тиазолидиндиони

Добавете инсулин

при пациенти на максимална комбинирана терапия (орална – орална; орална – екзенатид) и нива на HbA_{1c} 6.5-8.5%
Започнете базално-болусна инсулинова терапия при пациенти с нива на HbA_{1c} >8.5%

СТАРТИРАНЕ НА ИНСУЛИНОВО ЛЕЧЕНИЕ

- Стратегия с базален инсулин
- Стратегия с инсулинови микстури – двукратно, трикратно
- Стратегия с базално-болусен режим

Започнете с интермедиерен инсулин преди лягане или с дългодействащ инсулин преди лягане или сутрин (може да стартирате с 10 ед. или 0.2 ед./кг телго)

Проверявайте КЗ ежедневно и увеличавайте дозата, обичайно с 2 ед. на всеки 3 дена, докато нивата на гладно трайно се задържат в прицелния обхват (3.9–7.2 mmol/l). Дозата може да се увеличава с по-големи интервали, напр. 4 ед. на всеки 3 дена, ако КЗ на гладно е >10 mmol/l

Ако настъпи хипогликемия или КЗ на гладно спадне <3.9 mmol/l, намалете дозата преди лягане с 4 ед. или 10%, което може да е повече

При HbA_{1c} <7%

Продължете същия режим. Проверявайте HbA_{1c} на всеки 3 месеца

При HbA_{1c} \geq 7% след 2–3 месеца

Ако КЗ на гладно е в прицелния обхват (3.9–7.2 mmol/l), проверете КЗ преди обяд, преди вечеря и преди лягане. В зависимост от резултатите добавете 1 инжекция прандиален инсулин преди избраното хранене. Обичайно може да започнете с ок. 4 ед. и да добавяте по 2 ед. на всеки 3 дена, докато КЗ достигне норма.

Добавете 1 инжекция бързо-действащ инсулин

- на ЗАКУСКА, ако КЗ преди обяд не е в норма
- на ОБЯД, ако КЗ преди вечеря не е в норма (или интермедиерен инсулин на закуска)
- на ВЕЧЕРЯ, ако КЗ преди лягане не е в норма

Ако все още не са постигнати прицелните нива след титриране, добавете втора прандиална инжекция, а след това и трета, за да се достигне до базално-болусна терапия

Литература

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the ADA and EASD. *Diabetes Care* 2009; 32:193–203.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008 (Position Statement). *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 1):S12–S54.
3. European Diabetes Policy Group: Adesktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999 16:716–730.
4. National Institute for Clinical Excellence: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose [article online], 2002.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329:978–986.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.