

Алгоритми за лечение на захарен диабет тип 2

Д-р Антоанета Гатева

УМБАЛ „Александровска“

Захарният диабет включва хетерогенна група метаболитни нарушения, характеризиращи се с хипергликемия, която се дължи на нарушения в инсулиновата секреция, инсулиновото действие или двете заедно.¹ Той е хронично заболяване, което изисква продължителни медицински грижи и обучение на пациента, за да се предотвратят острите и да се намали риска от възникване на хроничните усложнения.²

Диабетът засяга средно 6.4% от световното население,³ като болестността бързо нараства, особено при възрастните. През последните десетилетия на 20 век се наблюдава експлозивно нарастване на честотата на това заболяване, предимно за сметка на диабет тип 2. Понастоящем (2010 г.) е изчислено, че от диабет в света са засегнати 285 милиона хора, като се очаква тази цифра да нарасне до 324 милиона през 2025 г.³ Тази епидемия засяга както развитите, така и развиващите се страни. Социалната значимост на диабетната епидемия се определя не само от увеличената заболяемост, но също така и от увеличената смъртност.

Развитието на ЗД2 преминава през няколко клинични фази. В началото регулацията на глюкозната хомеостаза е нормална и не могат да бъдат открити нарушения в гликемията дори в хода на ОГТТ. Тази начална фаза се следва от различно дълъг период, през който започват нарушенията в глюкозната регулация. Тогава при пациентите може да се наблюдава нарушена гликемия на гладно или на мален глюкозен толеранс в хода на ОГТТ.

Въпреки че както инсулиновата резистентност, така и нарушената инсулинова секреция предхождат развитието на постпрандиалната хипергликемия и диабет тип 2, инсулиновата резистентност е по-изявена в предиабетната фаза и играе важна роля в патогенезата на макросъдовите увреждания. Инсулиновата резистентност обичайно е най-ранната изява в хода на диабет тип 2 и често възник-

ва 5–10 години преди постпрандиалната гликемия да достигне диабетните стойности (11.1 mmol/L). Нормалният глюкозен толеранс се поддържа до тогава, докато β -клетките успяват да компенсират резистентността с повишена продукция на инсулин. Така че, не всички пациенти с инсулинова резистентност развиват диабет тип 2.⁴

Дълго време се е смятало, че панкреасът при възрастните е напълно диференциран и не може да се самообновява. По-нови данни обаче сочат, че β -клетъчната маса не е константна величина и подлежи на постоянно ремоделиране по време на живота, за да може да поддържа глюкозната хомеостаза.⁵ Тази пластичност се определя от динамичния баланс между диференциацията на прекурсорни клетки (неогенеза), пролиферацията от съществуващи β -клетки, хипертрофия (увеличаване размера на β -клетките) и β -клетъчната смърт и атрофия. Все повече данни сочат, че липсата на пластичност на ендокринните клетки в панкреаса е от ключово значение при развитието на захарен диабет тип 2.⁶

Самият диабет се характеризира със значително повишена гликемия на гладно, значително намален глюкозен толеранс или и двете заедно. Изявата на диабета може да бъде внезапна, с големите симптоми на заболяването – полидипсия, полиурия, загуба на тегло, а в най-тежките случаи и с кетоацидоза или некетогенен хиперосмоларитет, които при липса на адекватно и бързо лечение могат доведат до кома и дори смърт. При такива случаи обикновено хипергликемията на гладно е достатъчна за поставяне на диагнозата.⁷⁻⁸ Като правило обаче при пациенти с диабет тип 2 симптомите не са така остри и може дори да липсват. Хипергликемията може да е налице дълго време преди поставянето на диагнозата. В такива случаи диабетът се диагностицира по повод на случайни изследвания или развитието на някое усложнение.

Хроничните усложнения на захарния диабет включват ретинопатия с потенциална загуба на зрение; нефропатия, водеща до хронична бъбречна недостатъчност; периферна невропатия и риск от диабетни язви по стъпалата, ампутации и стъпало на Charcot; и автономна невропатия, причиняваща гастроинтестинални, генитоуринарни и кардиоваскуларни оплаквания и сексуална дисфункция. Пациентите с диабет също така имат повишена честота на атеросклеротична сърдечно-съдова, периферна артериална и мозъчно-съдова болест. Често срещани са артериалната хипертония и дислипидемията.¹

Поддържането на гликемични нива възможно най-близки до недиабетните стойности има мощен позитивен ефект по отношение на развитието на специфичните за диабета микроваскуларни усложнения като ретинопатията, нефропатията и невропатията при пациенти с диабет тип 2.⁹ Определянето на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) се смята за златен стандарт при оценката на гликемичния контрол.¹⁰ Тъй като гликираният хемоглобин е показателен за средната плазмена глюкоза в рамките на продължителен период от време (2–3 месеца), неговите стойности са маркер за риска от развитие на усложнения на диабета. Така например проучването UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) показва, че интензивната терапия се свързва с по-нисък риск от усложнения и че всяко понижение на средния HbA_{1c} с 1% води до намаление на риска от смърт, свързана с диабета с 21%, на риска от миокарден инфаркт с 14% и с 37% на риска от развитие на микроваскуларни усложнения.⁹ Дългосрочното проследяване при такива проспективни проучвания показва, че понижението на HbA_{1c} не само намалява риска от развитие на диабетните усложнения, но и че по-ранното постигане на оптимален гликемичен контрол има положителен ефект върху дългосрочните резултати.¹¹

Въпреки че HbA_{1c} дава представа за гликемията за дълъг период преди измерването, той не може да отрази вариабилността на плазмената глюкоза в рамките на денонощието, както и постпрандиално. Ето защо напоследък се смята, че оценката на гликемичния контрол трябва да се основава не само на стойностите на гликирания хемоглобин, но и на измерването на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) и постпрандиалната плазмена глюкоза (ППГ) (табл. 1). Измерването на плазмената глюкоза на гладно трябва да се прави

8–12 часа след последния прием на храна. Според критериите на Американската диабетна асоциация при здрави индивиди тя не надвишава 5.6 mmol/L.¹ ППГ отразява плазмената концентрация на глюкозата след прием на храна, като стандартното измерване се прави 2 часа след започване на храненето.¹¹ При здрави индивиди пикът на плазмената глюкоза е 1 час след хранене и се връща до изходните нива за около 2–3 часа.¹² Нормално ППГ на втория час е под 6.6 mmol/L и не бива да надвишава 7.8 mmol/L.¹³ Независимо от това обаче, при пациенти с диабет тип 2 често може да се наблюдава постпрандиална хипергликемия, дори когато гликемичният контрол привидно е добър според стойностите на HbA_{1c}.¹⁴

Повечето критерии включват и стойностите на плазмената глюкоза на гладно и постпрандиалната плазмена глюкоза. За постигането на оптимален гликемичен контрол е необходимо и самостоятелно измерване на кръвната захар в домашни условия. Според конкретните нужди Методичните указания по захарен диабет на Българското дружество по ендокринология препоръчват различни измервания.¹⁵ При захарен диабет тип 2 кръвната захар се измерва 1–4 пъти дневно според нуждите, ако глюкозният контрол е влошен или ако се прилага инсулинолечение, и 4–8 пъти дневно по време на заболяване, при промяна в стила на живот или по време на бременност. При диабет тип 1 се препоръчва измерване на кръвната захар препрандиално и 2 часа след хранене, както и преди сън, а при тип 2 – два часа след хранене.

Безспорно е, че по-добрият гликемичен контрол е свързан с намаление на риска от развитие на свързаните с диабета усложнения. Три големи проучвания, които приключиха през последните години, обогатяват наличните данни за ефикасността и безопасността на интензивния гликемичен контрол с достигане на по-ниски прицелни стойности на HbA_{1c} при пациенти с диабет тип 2. Това са ACCORD

Организация	HbA _{1c} , %	ППГ, mmol/L	ПГГ, mmol/L
American Association of Clinical Endocrinologists	≤6.5	<7.8	<6.1
American Diabetes Association	<7	<10.0	3.9–7.2
Canadian Diabetes association	<7	5.0–10.0	4.0–7.0
International Diabetes Federation	≤6.5	<7.8	<5.5
National Institute for Health and Clinical Excellence	6.5–7.5	–	–

Табл. 1. Критерии за гликемичен контрол

(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) и VADT (Veterans' Administration Diabetes Trial). Те представят противоречиви резултати по отношение на сърдечно-съдовия риск при пациентите, които подлежат на интензивно лечение, независимо че и при трите се установява, че положителният ефект на мерките за гликемичен контрол е по-изразен при по-ниска продължителност на заболяването.¹⁶

Резултатите от рандомизираното мултицентрово проучване United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) потвърждават значението на дълготрайния гликемичен контрол за свеждане до минимум усложненията на диабета.⁹ В действителност дългосрочните ползи от гликемичния контрол са демонстрирани в анализи на проследяваните след края на UKPDS пациенти, където се оказва, че въпреки липсата на разлики по отношение на гликемията между групите с интензивен и стандартен контрол след приключване на рандомизираната фаза, в първата група се наблюдава персистиращ по-нисък риск от миокарден инфаркт по време на 10-годишния период на проследяване.¹⁷ По тази причина се смята, че строгият гликемичен контрол в ранните фази на заболяването има дълготраен благоприятен ефект дори след влошаването на контрола впоследствие, за разлика от контрола на артериалното налягане, който е от значение само в конкретния момент.¹⁷ Тези данни водят до възприетите напоследък в клиничната практика цели за достигане на близка до нормалната гликемия ($HbA_{1c} < 7\%$). Макар това да е много трудно да се постигне при всички пациенти, безспорно е, че хроничната хипергликемия трябва да бъде оптимално повлиявана при всеки индивидуален пациент като се вземат предвид рисковете и ползите от различните терапевтични стратегии. Така например в проучването ACCORD много строгият гликемичен контрол (HbA_{1c} 6.4%) се свързва с повишена смъртност в сравнение с конвенционалният контрол (HbA_{1c} 7.4%),¹⁸ като това отчасти се отдава на по-високия риск от хипогликемии.

Липсата на обратимост на вече клинично изявените усложнения е отдавна известна. Ранното и агресивното коригиране на хипергликемията обаче може да доведе до обратно развитие на много от биохимичните нарушения както в краткосрочен, така и в дългосрочен план. Предотвратяването на „глюкозната памет“ на таргетните клетки, изразяваща се в клетъчни и молекулни промени, изисква постигане на близки до нормогликемията кръвно-захарни

нива много рано в еволюцията на захарния диабет. Има данни за постигане на периоди на ремисия на диабета с близка до нормалната гликемия след прекратяване на интензивната терапия при пациенти, които първоначално са имали изразена хипергликемия.¹⁹ Макар че е трудно да се каже каква е точната причина за тези ремисии, се смята, че те се дължат отчасти на потиснатата глюкотоксичност в резултат от интензивния гликемичен контрол.²⁰

Независимо че стойностите на HbA_{1c} над 7.0% трябва да служат като сигнал за необходимост от предприемане на интензивни мерки за подобряване на гликемичния контрол, трябва да се има предвид, че тези прицелни стойности не са подходящи при всички пациенти и трябва да се направи внимателна преценка на ползите и рисковете от интензивното лечение, както и на допълнителните фактори, като очаквана продължителност на живота, риска от хипогликемии и наличието на сърдечно-съдови заболявания, преди то да бъде приложено при даден пациент²¹ (табл. 2).

Един от основните принципи на контрола на захарния диабет тип 2 е постигане и поддържане на кръвно-захарни нива, възможно най-близки до референтните граници при недиабетици. Доказана е силна корелация между средния HbA_{1c} във времето и развитието и прогресирането на ретинални и бъбречни микроваскуларни усложнения. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за инвалидизация и смъртност при пациентите със захарен диабет. Рискът от ССЗ е два до четири пъти по-висок при диабетиците, отколкото при индивидите без диабет.²² Този факт се демонстрира и в UKPDS 17, където се оказва, че макроваску-

$HbA_{1c} < 7.0\%$ за повечето пациенти с диабет
По-ниски от $< 7.0\%$ <ul style="list-style-type: none"> ● кратка продължителност на диабета ● гълга очаквана продължителност на живота ● без сериозни сърдечно-съдови заболявания ● без сериозни странични ефекти от лечението като хипогликемия
По-малко стриктно от $< 7.0\%$ <ul style="list-style-type: none"> ● анамнеза за тежки хипогликемии ● ограничена очаквана продължителност на живота ● напреднали микро- и макроваскуларни усложнения ● сериозни коморбидни състояния ● дългогодишен диабет и трудности при постигане на целевите стойности за гликемичен контрол въпреки проведеното обучение, използването на глюकोзно мониториране и ефективни дози на няколко антихипергликемични агента, включително инсулин

Табл. 2. Препоръки на ADA/ACC/АНА за целеви стойности на HbA_{1c} ²¹

ларните усложнения, включващи и ССЗ, са почти два пъти по-чести отколкото микроваскуларните (20% спрямо 9% съответно).²³ През последните години са събрани много доказателства, които показват, че по-ефективното лечение подобрява дългосрочната прогноза на пациентите с диабет, както и че то може да отложи появата на усложнения. По-ефективното лечение в ранните стадии би увеличило ранните разходи незначително, но ще намали разходите в дългосрочен план чрез отлагането или предотвратяването на необходимостта от болнично лечение на широка гама от усложнения. Такъв подход би могъл да пренасочи финансовите ресурси към други аспекти на здравеопазването.

Интензивната терапия може да включва различни стратегии, включително хранителен режим за намаление на телесното тегло, физическа активност, често мониториране на кръвната захар, употреба на перорални агенти или инсулин. Интензивната терапия с перорални средства има дълготрайни благоприятни ефекти, макар че няма данни тя да променя съществено естествената еволюция на диабета с прогресивно влошаване на β -клетъчната функция и последващата вторична резистентност към медикаментите. По отношение на новите фармакологични средства като инкретин-базирани терапии, обаче, има съобщения, че те могат да повишат β -клетъчната маса и така да противодействат на този процес.

Началното поведение при пациентите с новодиагностициран диабет тип 2 включва обучение по отношение на потенциалните ползи от промяната в хранителния режим и начина на живот. Целта на това е подобрене на гликемичния контрол чрез редукция на телесното тегло, която подобрява инсулиновата чувствителност. Независимо от това, повечето пациенти още в самото начало имат нужда от медикаментозна терапия. В UKPDS само 25% от пациентите имат $HbA_{1c} < 7\%$ след 9-годишно проследяване без да получават перорални медикаменти или екзогенен инсулин²⁴. Освен това се оказва, че пациентите не само имат ранна нужда от медикаментозна терапия, но и с времето дозите и броят на използваните медикаменти постепенно се повишава. Това се потвърждава в проучването Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), където само 21.9%, 21% и 16.5% от пациентите на монотерапия с розиглитазон, метформин и глимепирид съответно имат стабилен гликемичен контрол след период на проследяване от 4 години.²⁵ Тази нарастваща хипергликемия се отдава до голяма степен на прогресивната загуба на β -клетъчна маса в хода на заболяването.

Целите на фармакологичната терапия при захарния диабет тип 2 е да се нормализира гликемията, да се подобри инсулиновата чувствителност, да се запази β -клетъчната функция, да се намали чернодробната продукция на глюкоза, да се подобри периферната утилизация на глюкозата, като така се отложат или предотвратят микроваскуларните и микроваскуларните усложнения. При подбора на терапевтична схема трябва да се вземат под внимание много фактори като например:

- възраст и пол на пациента;
- давност на захарния диабет;
- придружаващи метаболитни характеристики (хиперлипидемия, хипертония, затлъстяване, други ендокринопатии);

- наличие на микроваскуларни и микроваскуларни усложнения;
- фамилна анамнеза за микроваскуларни и микроваскуларни усложнения;
- социо-икономически статус;
- вредности – тютюнопушене, употреба на алкохол, злоупотреба с медикаменти, ниво на физическа активност, обичаен хранителен режим;
- предхождащо лечение и ефект от него.

Разширяването на познанията относно патофизиологията на захарния диабет тип 2 го превръща от просто нарушение на инсулиновата секреция и действие в сложно мултисистемно заболяване. Този нов модел включва затлъстяването, инсулиновата резистентност, количествените и качествените промени в инсулиновата секреция и дисрегулацията в секрецията на други хормони, включително амилин, глюкагон и гастро-интестиналните инкретинови хормони GLP-1 и GIP.²⁶⁻²⁸ На базата на тези открития се разработват и по-нови медикаменти, като инкретин-базирани терапия с GLP-1 аналози и DPP-4 инхибитори. Секреторните дефекти в GLP-1 сигналната система се повлияват по два механизма – чрез използване на синтетични пептиди с ефекти подобни на тези на ендегенния GLP-1 (GLP-1-рецепторни агонисти и аналози) и чрез инхибиране на ензима, който го разгражда – DPP-4, което води до повишени нива на ендеген GLP-1.²⁷ Различните антидиабетни медикаменти се различават не само по механизма, по който намаляват глюкозните нива, но и по профила си на странични ефекти. Докато метформин и алфа-глюкозидазните инхибитори имат неутрален ефект по отношение на телесното тегло, много други медикаменти, като СУП,

глинидите и тиазолидиндионите, водят до покачване на тегло.^{28–29} Освен това, склонността за индуциране на хипогликемия също е различна и отразява основния механизъм на действие на всеки медикамент.

Прилаганите в момента медикаменти за лечение на ЗД2 включват няколко основни групи:

- инсулинови очувствители (метформин и тиазолидиндиони);
- инсулинови секретогози (СУП и глиниди);
- глюкозидазни инхибитори;
- инкретин-базирано лечение (GLP-1-рецепторни агонисти, DPP-4-инхибитори);
- инсулини (човешки и аналози).

Изборът на начална фармакотерапевтична стратегия се определя от клиничните и биохимичните характеристики на конкретния пациент. Те включват необходимостта от редуция на тегло, нуждата от контрол на базалната или постпрандиалната гликемия, наличието на дислипидемия и хипертония и риска от хипогликемии.²⁹ Препоръчва се резултатите от провежданото лечение да бъдат проследявани редовно, за да се титрира дозата или да се добавят допълнителни медикаменти, ако гликемичните цели не бъдат достигнати за период от 2–3 месеца. Според Американската асоциация на клиничните ендокринолози (American Association of Clinical Endocrinologists – ААСЕ) и Американската диабетна асоциация (American Diabetes Association – ADA) при пациентите със захарен диабет HbA_{1c} не бива да надвишава 7.0% (ADA) или 6.5% (ААСЕ). И двете организации поддържат използването на агресивен стъпаловиден подход с избягване на хипогликемии.^{30–31}

Оптималната стратегия за лечение на захарния диабет тип 2 се основава на повлияване на ключовите патофизиологични нарушения и допълнителните фактори, които повишават сърдечно-съдовия риск при всеки пациент. Изготвени са редица препоръки за поведение при пациенти с диабет, включващи тези на ADA, ААСЕ и общото консенсусно становище на ADA и Европейската асоциация за изучаване на диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD).^{21, 30–31} Препоръките относно храненето посочват редуцията на тегло като ключов момент от лечението на захарния диабет.³² Промяната в начина на живот трябва да се насърчава по време на всяка визита на пациента при лекуващия лекар и HbA_{1c} да се мониторира докато достигне стойности под 7.0%, след което

да се проверява на всеки 6 месеца. Ако той остава трайно над 7.0%, следва да се предприемат подходящи корекции в терапевтичния режим.²¹ ADA и EASD публикуват консенсусно становище за подхода при повлияване на хипергликемията при пациенти с диабет тип 2 през 2006 г.³³ и последващ негов обновен вариант през 2009 г.²¹ Основните подходи в този консенсус включват: начална интервенция още при поставяне на диагнозата с метформин в комбинация с промяна в начина на живот (хранителен режим и физическа активност) и последващо засилване на терапията с добавяне на допълнителни медикаментозни средства, включително ранно включване на инсулин, с цел достигане и поддържане на препоръчаните нива на гликемичен контрол ($HbA_{1c} < 7.0\%$). Този алгоритъм взема предвид данните за способността на всеки отделен медикамент да понижава HbA_{1c} , синергичните ефекти на комбинациите от медикаменти, както и тяхната цена.

Най-новото становище на ADA и EASD прави ревизия на по-старите алгоритми за инициране и продължаване на антидиабетната терапия като включва и инкретин-базираните терапии в групата на по-малко валидираните опции и посочва, че те са особено подходящи при които се цели да се избегне хипогликемия и наддаване на тегло.²¹ Актуализираното ръководство с представените терапевтични алгоритми акцентира на следните важни елементи:

- Достигане и поддържане на близка до нормата гликемия ($HbA_{1c} < 7\%$).
- Първоначална терапия с промяна в начина на живот (диета и двигателна активност) и метформин.
- Навременно добавяне на медикаменти и преход към нов лечебен режим, ако прицелните нива на контрол не са достигнати и поддържани.
- Ранно включване на инсулиново лечение при пациенти, които не реализират препоръчвания гликемичен контрол.

Медикаментите за понижаване на кръвната захар и техните комбинации са оценени и сравнени на базата на способността им да намаляват и поддържат нивата на HbA_{1c} , тяхната сигурност, странични ефекти и лесна употреба.

В I ниво на новия алгоритъм, метформин и сулфанилурейните медикаменти показват сходно очаквано намаление на HbA_{1c} от 1% до 2%, със специфичните си предимства, свързани с неутралност по отношение на теглото и бърз ефект съответно. Инсулинът е свързан с 1.5% до 3.5% очаквано на-

маление на HbA_{1c} , но при него са необходими 1–4 инжекции и мониториране на кръвната захар, освен това приложението му е съпътствано с повишаване на теллото и по-чести хипогликемии.

Във II ниво очакваното намаление на HbA_{1c} е по-малко. Глитазоните са свързани със задръжка на течности, сърдечна недостатъчност, костни фрактури и потенциално повишена честота на миокарден инфаркт (розиглитазон), докато GLP-1 агонистите имат чести гастро-интестинални странични ефекти и тяхната безопасност при продължително прилагане предстои да бъде изяснявана.

Освен стъпки 1 и 2, други терапии включват α -глюкозидазни инхибитори, глиниди, прамлинтид и DPP-4 инхибитори (табл. 3).

I ниво

Добре утвърдени терапевтични мерки. Тези интервенции представляват най-добре проучените, най-ефективните и икономически най-изгодните терапевтични стратегии за достигане на целевите гликемични стойности. I ниво от алгоритъма е предпочитаната схема за лечение при повечето пациенти с диабет тип 2.

Стъпка 1: Препоръчаното лечение при поставяне на диагнозата включва промени в стила на живот и метформин. Като се имат предвид многократно демонстрираните краткосрочни и дългосрочни положителни ефекти на редуцирането на телесното тегло и повишената физическа активност, както и иконо-

Интервенция	Очаквано намаление на HbA_{1c}	Предимства	Недостатъци
I ниво – добре валидирани терапевтични мерки			
Стъпка 1 – начална терапия			
Промяна в начина на живот за намаляване на теллото и увеличаване на физическата активност	1.0–2.0	Много предимства	Недостатъчен ефект при повечето пациенти в рамките на първата година
Метформин	1.0–2.0	Неутралност по отношение на теллото	Гастро-интестинални странични ефекти, контраиндициран при ХБН
Стъпка 2 – добавяне на медикамент			
Инсулин	1.5–3.5	Няма лимит на дозата, бърз ефект, подобрен липиден профил	Една до четири инжекции дневно, мониторинг, наддаване на тегло, хипогликемия, висока цена на аналозите
СУП	1.0–2.0	Бърз ефект	Наддаване на тегло, хипогликемия, особено приложение на глибенкламид или хлорпропамид)
II ниво – по-малко валидирани терапии			
Тиазолидиниони	0.5–1.4	Подобрен липиден профил (пиоглитазон), потенциално намаление на миокарден инфаркт (пиоглитазон)	Задръжка на течности, наддаване на тегло, ЗСН, костни фрактури, скъпи, увеличение на риска от миокарден инфаркт (розиглитазон)
GLP-1 агонисти	0.5–1.0	Загуба на тегло	Две инжекции дневно, чести гастро-интестинални странични ефекти, не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена
Други средства			
α -Глюкозидазен инхибитор	0.5–0.8	Неутрален по отношение на телесното тегло	Чести гастро-интестинални странични ефекти, трикратно дозиране
Глиниди	0.5–1.5	Бърз ефект	Наддаване на тегло, трикратно дозиране, хипогликемии, висока цена
Прамлинитид	0.5–1.0	Загуба на тегло	Три инжекции дневно, чести гастро-интестинални странични ефекти, не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена
DPP-4 инхибитори	0.5–0.8	Неутрални по отношение на теллото	Не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена
Репазглинид е по-ефективен от натезглинид; ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност; ХБН – хронична бъбречна недостатъчност; МИ – миокарден инфаркт			

Табл. 3. Подходи при фармакологичното лечение на диабет тип 2²¹

мическата ефективност на промените в начина на живот, когато те са успешни, консенсусът препоръчва те да бъдат първа стъпка при лечението на новооткрит диабет тип 2. Въпреки това, обаче, при повечето пациенти с диабет тип 2 промяната в начина на живот не е достатъчна за достигането и поддържането на гликемичните целеви стойности поради невъзможност за редуция на телесното тегло, повторно наддаване на тегло, прогресиране на заболяването или комбинация от различни други фактори.

Ето защо консенсусът препоръчва терапията с метформин да бъде въведена непосредствено с промяната в стила на живот веднага след диагнозата. Метформин е препоръчителната начална медикаментозна терапия при отсъствие на специфични противопоказания заради ефекта му върху гликемията, липсата на наддаване на тегло и хипогликемии, относително малкото странични ефекти, добра поносимост и сравнително ниската цена.

Стъпка 2: Когато целевото ниво на HbA_{1c} не може да бъде достигнато или поддържано с терапията на първи избор или ако има противопоказания за приложението на метформин, както и ако има непоносимост към него, бързо трябва да бъдат добавени други медикаменти (в рамките на 2–3 месеца след началото). Тези медикаменти включват или базален инсулин, или сулфанилурейни медикаменти (глибенкламид и хлорпропамид не се препоръчват поради риск от хипогликемия). Изходните нива на HbA_{1c} са определящи за това кой медикамент следва да бъде добавен към съществуващата вече терапия, като при пациенти със стойности над 8.5% трябва да се даде предимство на по-ефективните средства по отношение на намалението на хипергликемията, какъвто е инсулинът. Инсулинотерапията може да стратира с приложение на базален (интермедиерен или дългодействащ) инсулин.

Стъпка 3: Включва допълнителни мерки чрез включване или интензифициране на инсулиновата терапия. Ако промените в начина на живот, метформин, сулфанилурейните препарати или базалният инсулин не могат да доведат до достигане на целеви стойности на гликемията, следващата стъпка трябва да бъде започване или интензифициране на инсулиновата терапия. Интензифицирането на инсулиновия режим обикновено се състои в поставяне на допълнителни инжекции, които могат да съдържат кратко- или бързо-действащ инсулин, прилаган преди основните хранения, за да намалят постпрандиалното покачване на плазме-

ната глюкоза. Въпреки че в тези случаи вместо инсулин може да се обсъди добавяне на трети перорален медикамент, особено при пациенти с HbA_{1c} близо до целевите стойности (<8.0%), този подход обикновено не се предпочита, тъй като не е по-ефективен по отношение на намалението на хипергликемията, нито пък е икономически по-изгоден от започване на интензифициран инсулинов режим.

II ниво

То се състои от по-малко утвърдени терапии, които могат да бъдат взети под внимание при определени клинични ситуации, като например при пациенти с рискови професии, които правят хипогликемиите крайно нежелателни. При такива пациенти може да се обсъжда добавянето или на екзенатид (при пациенти, нуждаещи се от редуция на тегло с нива на HbA_{1c} близо до целевите <8.0%) или на пиоглитазон (розиглитазон не се препоръчва). Въпреки че данните по отношение на сърдечно-съдовия риск при употребата на розиглитазон или предимствата по отношение на сърдечно-съдовите заболявания при пиоглитазон, се препоръчва внимателно прилагане и на двата тиазолидиндиона, тъй като те се свързват с повишен риск от задръжка на течности и застойна сърдечна недостатъчност, както и повишена честота на фрактури при жени, а вероятно и при мъжете. Ето защо членовете на експертната комисия съветват розиглитазон да не се употребява. Първият DPP-4-инхибитор, ситаглиптин, е одобрен за употреба от FDA (Food and Drug Administration) като монотерапия или в комбинация с метформин или тиазолидиндиони. В клинични проучвания, които се провеждат в момента, DPP-4 инхибиторите понижават HbA_{1c} с 0.6–0.9% , неутрални са по отношение на телесното тегло и имат сравнително добра поносимост. Те не причиняват хипогликемия, ако се използват като монотерапия.

Ако тези мерки нямат ефект при намаляването на HbA_{1c} или има непоносимост към тях, трябва да се обсъди добавянето на сулфанилурейни медикаменти или базален инсулин.

Алгоритъмът за започване и титриране на медикаментозната терапия на захарния диабет взема под внимание характеристиките на всяка една интервенция поотделно, синергичните взаимодействия помежду им, както и цената им. Целта е достигане и поддържане на HbA_{1c} <7.0%, както

и бърза промяна на стратегията, доколкото позволява титрирането на медикаментите, когато целевите стойности за гликемичен контрол не могат да бъдат достигнати. Все повече доказателствени данни показват, че агресивното понижаване на гликемията, особено с помощта на инсулинова терапия, при пациенти с новодиагностициран диабет може да доведе до продължителни ремисии, т.е. нормогликемия без необходимост от приложение на хипогликемизиращи медикаменти.

При повечето пациенти с времето се налага приложение на повече от един медикамент. Подборът на индивидуален терапевтичен режим трябва да се прави на базата на глюкозопонижаващата способност и останалите характеристики на всеки един медикамент, посочени по-горе. Независимо от това, когато се добавя втори антихипергликемичен медикамент, трябва да се имат предвид синергичните ефекти на определени медикаментозни комбинации, както и други възможни лекарствени взаимодействия. Най-общо медикаментите, които имат различен механизъм на действие, показват най-голям синергизъм. Комбинацията на инсулин с метформин е особено ефективна при понижаване на хпергликемията, като едновременно с това ограничава наддаването на тегло.

В случаите на много лошо контролиран диабет с плазмена глюкоза на гладно >13.9 mmol/l, случайна гликемия >16.7 mmol/l и $HbA_{1c} >10\%$, както и при наличие на кетонурия или симптоми като полиурия, полидипсия и загуба на тегло, средство на избор е инсулинолечението в комбинация с промяна в начина на живот. Някои от тези пациенти впоследствие се оказват с тип 1 диабет, а други с тип 2, но с тежък инсулинов дефицит. След отшумяване на острата симптоматика и намаляване на кръвно-захарните нива могат да се добавят перорални медикаменти или те изцяло да заменят инсулина, ако това е възможно при конкретния пациент.

Алгоритъмът на Американската асоциация на

клиничните ендокринолози беше публикуван в края на 2009 г., скоро след този на ADA/EASD.³⁴ Това, което го отличава, е стратифицирането според гликирания му хемоглобин в 3 нива: 6.5–7.5%; 7.6–9% и $>9\%$. Така се дава възможност за една по-добра първоначална ориентация на лекаря за стартовата стратегия. За всяко входно ниво на HbA_{1c} се очертават стъпки, включващи последователно монотерапия и комбинации от два, три и четири медикамента. Ако в рамките на 2–3 месеца не се постигне целта ($HbA_{1c} \leq 6.5\%$) и гликираният хемоглобин е в диапазона 6.5–7.5%, се включва монотерапия, като предпочитаният медикамент е метформин. При непоносимост към него или други причини в съображение влизат като първа линия и други лекарства – DPP-4 инхибитори, GLP-1-агонисти, тиазолидиндиони (ТЗД) и алфа-глюкозидазни инхибитори (АГИ). Ако след нови 2–3 месеца не е постигната компенсация, към метформин се добавя някое от тези лекарства или секретарог. При по-изразена декомпенсация с гликиран хемоглобин 7.6–9% се започва направо с двойна комбинация от метформин и друго средство. След 2–3 месеца се прави преоценка, и ако ефектът не е удовлетворяващ, се преминава на тройна комбинация и по-нататък на инсулин. При изразена декомпенсация и $HbA_{1c} >9\%$, ако досега пациентът е бил на някакво лечение, то следва да премине на инсулин. Ако не се е лекувал и няма „големите“ диабетни симптоми, може да се опита с тройна комбинация, но ако те са налице, също трябва да се премине на инсулинолечение.

Алгоритъмът на ААСЕ е по-практичен и освен това дава възможност за по-ранно включване на инкретин-базираното лечение. В него обаче тиазолидиндионите заемат твърде предна позиция. Независимо от по-сложната схема, която се налага предимно поради стратификацията според гликирания хемоглобин, този алгоритъм дава повече възможности за вариации в терапевтичното поведение.

Литература

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: p. S62–7.
2. Dora, J.M., C.K. Kramer, and L.H. Canani, Standards of Medical Care in Diabetes–2008: response to Hirsch, Inzucchi, and Kirkman. *Diabetes Care* 2008; 31(5):p. e44; author reply e45.
3. Whiting, D.R., et al., IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3):p. 311–21.
4. Narayan, K.M., et al., Targeting people with pre-diabetes. *BMJ* 2002; 325(7361):p. 403–4.

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