

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

*Кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО*

# **СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА**

Учебное пособие для студентов  
лечебного факультета

Рязань 2020

СД представляет собой глобальную медико-социальную проблему современности, является прогрессирующим заболеванием эндокринной системы, с неуклонным ростом и развитием микро- и макрососудистых осложнений, определяющих его прогноз. (рис. 1).

По данным Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation, IDF) численность взрослых больных (в возрасте 20-79 лет) СД в мире увеличилась с 285 млн в 2009 году до 463 млн в 2019 году. К 2030 г. по прогнозам эта цифра будет составлять 578 млн, а к 2045 году – 700 млн человек, в основном за счет СД 2 типа (Атлас IDF, 2019).

Кроме того, еще у 352,1 млн человек отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД.

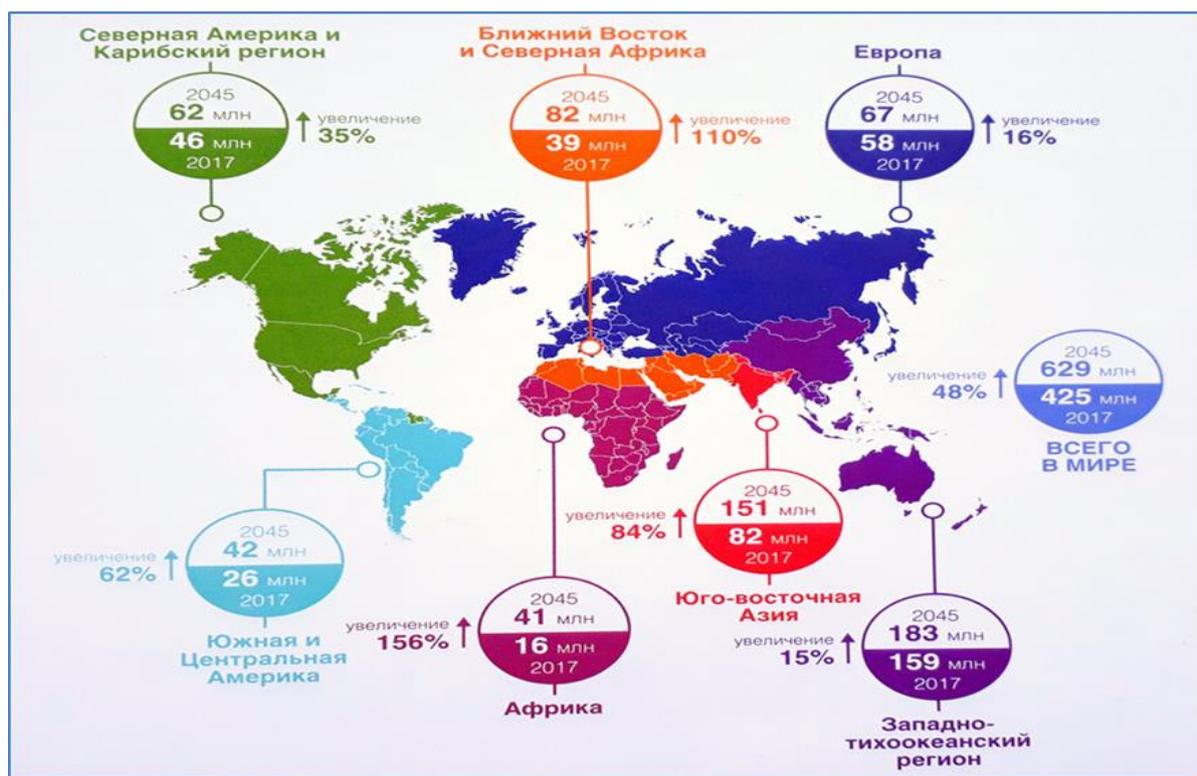


Рис. 1. Распространенность СД в мире (адаптировано Diabetes Atlas IDF, 2017)

Так же, как и во всем мире, в Российской Федерации отмечается высокий рост заболеваемости СД: количество больных СД, находящихся на диспансерном учете, достигло 3,1% населения - 4,58 млн человек, из них: СД 1 типа – 256 тыс. (6%), СД 2 типа – 4,2 млн (92%), другие типы - 90 тыс. (2%) (данные Федерального регистра СД на 01.01.2019 г.). Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, численность больных в России в 3-4 раза выше и достигает 9-10 млн. человек, около 7% населения.

Сахарный диабет занимает 4-ое место среди причин смертности по темпам роста заболеваемости, опережая туберкулез и ВИЧ инфекцию.

**«Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов и систем, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов» (ВОЗ).**

## КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Согласно этиологическая классификации (ВОЗ, 1999, с дополнениями ADA (American Diabetes Association), 2014), выделяют 4 клинических типа СД (табл. 1).

Таблица 1

### Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями ADA, 2014)

<b>СД 1 типа Иммуноопосредованный Идиопатический</b>	Деструкция $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
<b>СД 2 типа</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или</li><li>• с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее</li></ul>
<b>Другие специфические типы СД</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Генетические дефекты функции <math>\beta</math>-клеток</li><li>• Генетические дефекты действия инсулина</li><li>• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</li><li>• Эндокринопатии</li><li>• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами</li><li>• Инфекции</li><li>• Необычные формы иммунологически опосредованного диабета</li><li>• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</li></ul>
<b>Гестационный СД</b>	Возникает во время беременности*

\* Кроме манифестного СД

## Другие специфические типы сахарного диабета

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Генетические дефекты функции в-клеток</b></li> <li>- MODY-1</li> <li>- MODY-2</li> <li>- MODY-3</li> <li>- Очень редкие формы MODY (MODY-4, MODY-5, MODY-6, MODY-7, MODY-8, MODY-9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Транзиторный неонатальный диабет</li> <li>– Перманентный неонатальный диабет</li> <li>– Мутация митохондриальной ДНК</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Генетические дефекты действия инсулина</b></li> <li>– Инсулинорезистентность типа А</li> <li>– Лепречаунизм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Рабсона — Менденхолла</li> <li>– Липоатрофический диабет</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Заболевания экзокринной части поджелудочной железы</b></li> <li>– Панкреатит</li> <li>– Травма/панкреатэктомия</li> <li>– Опухоли</li> <li>– Муковисцидоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Гемохроматоз</li> <li>– Фиброкалькулезная панкреатопатия</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Эндокринопатии</b></li> <li>– Акромегалия</li> <li>– Синдром Кушинга</li> <li>– Глюкагонома</li> <li>– Феохромоцитома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Гипертиреоз</li> <li>– Соматостатинома</li> <li>– Альдостерома</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами,</b></li> <li>– Никотиновая кислота</li> <li>– Глюкокортикоиды</li> <li>– Тиреоидные гормоны</li> <li>– <math>\alpha</math>-адреномиметики</li> <li>– <math>\beta</math>-адреномиметики</li> <li>– <math>\beta</math>-адреноблокаторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Тиазиды</li> <li>– Диазоксид</li> <li>– Дилантин</li> <li>– Пентамидин</li> <li>– Вакор</li> <li>– <math>\alpha</math>-интерферон</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Инфекции:</b></li> <li>– Врожденная краснуха</li> <li>– Цитомегаловирус</li> <li>Другие</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Необычные формы иммунологически опосредованного диабета</b></li> <li>– Антитела к инсулину</li> <li>– Антитела к рецепторам инсулина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– «Stiff-man» — синдром (синдром «ригидного человека»)</li> <li>– Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа</li> <li>– IPЕХ-синдром</li> </ul>
<p><b>Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром Дауна</li> <li>– Атаксия Фридрейха</li> <li>– Хорея Гентингтона</li> <li>– Синдром Клайнфельтера</li> <li>– Синдром Лоренса-Муна-Бидля</li> <li>– Миотоническая дистрофия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Порфирия</li> <li>– Синдром Прадера-Вилли</li> <li>– Синдром Тернера</li> <li>– Синдром Вольфрама</li> </ul>

Гестационный СД определяется как нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности (диагностические лабораторные критерии представлены в таблице 2).

## КЛИНИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Клиническая симптоматика** при СД 1 типа, как правило, развивается достаточно быстро. Заболевание может быть диагностировано на доклинической стадии (при определении антител или умеренной гипергликемии), но в большинстве случаев диагноз ставится при возникновении клинических проявлений.

Часто пациенты указывают на наличие в анамнезе предшествующей вирусной инфекции, стресса, нагрузки углеводистой пищей. При манифестации отмечается появление сухости во рту, жажды (полидипсии), учащенного мочеиспускания (полиурии), иногда - повышенный аппетит (полифагия).

При лабораторном обследовании выявляется гипергликемия, обусловленная снижением утилизации глюкозы инсулин-зависимыми тканями, и глюкозурия, развивающаяся при превышении почечного порога для глюкозы. Полиурия развивается вследствие осмотического диуреза, обычно составляет до 3-5 л в сутки; моча светлая, с высокой плотностью. Сухость во рту и полидипсия связаны с раздражением центра жажды в связи с дегидратацией и гиперосмолярностью.

В условиях дефицита инсулина активируются процессы липолиза, что приводит к потере массы тела. Также похуданию способствует выведение глюкозы с мочой, усиление протеолиза в результате инсулинопении и обезвоживание. Симптомы общей астении и мышечной слабости обусловлены в том числе и электролитными нарушениями. Изменения белкового и жирового обмена приводят гипераминоацидемии, гиперлипидемии, кетозу и кетоацидозу с развитием кетоацидотической комы.

К ургентным симптомам СД 1 типа относятся: тяжелая дегидратация (сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи), тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона, тахикардия, снижение АД, прекома и кома.

Часто может иметь место сочетание СД 1 типа с другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса, надпочечниковой недостаточностью, пернициозной анемией, витилиго и другими.

**Клиническая симптоматика СД 2 типа** – жажда, полиурия, похудение - как правило, развивается постепенно, чаще у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела. Часто отмечается кожный зуд, фурункулез, кандидоз, плохое заживление ран. При сборе анамнеза часто выявляется наследственная предрасположенность, гестационный СД в анамнезе, рождение ребенка массой более 4,5 кг у женщин, часто имеются проявления метаболического синдрома - ожирение (в том числе абдоминальное), артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия. Часто имеет место бессимптомное течение СД 2 типа или преобладает общая симптоматика – слабость, вялость, утомляемость. В этом случае выявление гипергликемии происходит либо случайно, либо при диспансерном (профилактическом) обследовании.

Прогноз заболевания определяется хроническими осложнениями СД, к которым относят диабетические микроангиопатии (диабетическую ретинопатию и нефропатию), диабетическую нейропатию (дистальную и автономную), диабетические макроангиопатии – ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), периферическую ангиопатию – окклюзионное поражение артерий нижних конечностей), синдром диабетической стопы.

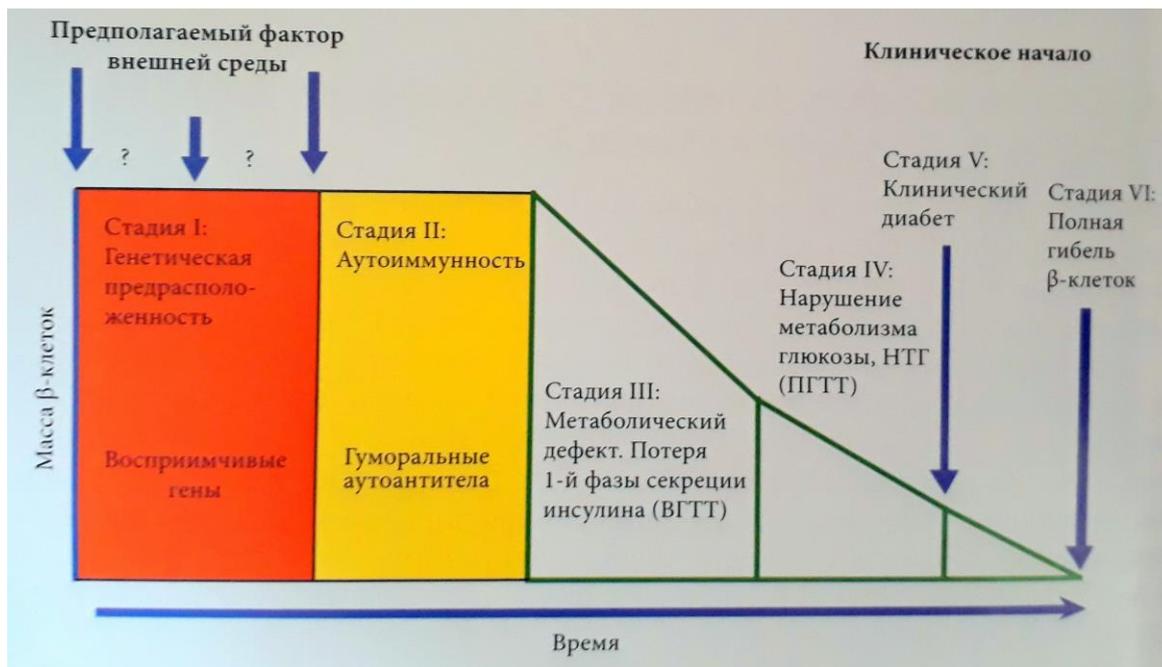
## ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

СД 1 типа является многофакторным полигенным заболеванием. В патогенезе играет роль взаимодействие генетической предрасположенности и факторов внешней среды, которые являются триггерами аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

В настоящее время доказано, что СД - заболевание с наследственной предрасположенностью. Проводится медико-генетическое консультирование семей больных СД. Родственников информируют о риске развития заболевания. Риск развития у ребенка СД 1 типа составляет: при наличии СД 1 типа у матери – 2%, отца - 6%, двух родителей до 35%, сибсов 5-12%, дизиготных близнецов - 5%, монозиготных – от 30 до 50%.

В развитии СД 1 типа выделяют 6 стадий (G. Eisenbarth, 1986) (рис. 2):

- 1 – генетическая предрасположенность;
- 2 – развитие активного аутоиммунного процесса;
- 3 – снижение первой фазы секреции инсулина, выявляемое при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста;
- 4 – нарушение толерантности к глюкозе;
- 5 – клиническая манифестация, гибель 80-90%  $\beta$ -клеток с сохранением остаточной секреции инсулина;
- 6 – полная деструкция  $\beta$ -клеток, абсолютная инсулиновая недостаточность.



ВГТТ – внутривенный глюкозотолерантный тест, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

Рис. 2. Схема патогенеза сахарного диабета 1 типа (по G. Eisenbarth, 1986)

В последние годы внесены некоторые дополнения в данную модель патогенеза СД 1 типа (Atkinson M.A. et al., 2005, 2014): рассматривается не просто генетическая предрасположенность, а взаимодействие между предрасполагающими и протективными генотипами. Влияние окружающей среды может иметь значение уже в периоде внутриутробного развития и продолжаться в первые месяцы жизни, влияя на начало и течение аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток.

Пересмотрен также аспект феномена потери  $\beta$ -клеток: градиент падения изменяется в зависимости от степени инсулита, предрасположенности  $\beta$ -клеток к разрушению и регенерации; течение аутоиммунного процесса волнообразно (рис. 3).

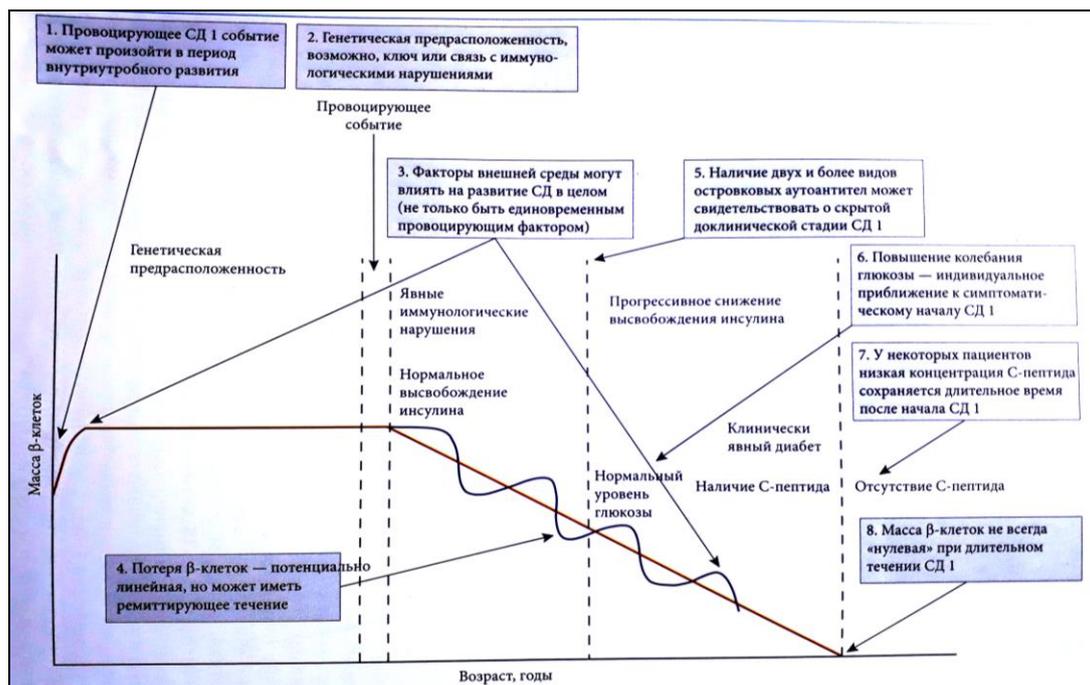


Рис. 3. Стадии патогенеза сахарного диабета 1 типа (по Atkinson М.А., 2014)

Основными иммунологическими маркерами аутоиммунного СД 1 типа являются антитела к β-клеткам (ICAs), к инсулину (IAA), к глютаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе 2 (IA-2A), к транспортеру цинка (ZnT8). В ряде случаев у пациентов с явным СД 1 типа отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения β-клеток (идиопатический СД 1 типа).

Генетическими маркерами предрасположенности к СД 1 типа считаются гены системы HLA - имеется четкая ассоциация с DR3, DR4, DQ, B8 и B15 и развитием СД 1 типа; а также ген инсулина *INS* (локус *IDDM2*), ген *CTLA4* (локус *IDDM12*), ген *PTPN22*, ген *PTPN2*, ген *IL2* и рецептора *IL2RA*, ген *CYP27B1* и другие.

Главным механизмом гибели β-клеток при СД 1 типа в настоящее время считается апоптоз – запрограммированная гибель клеток, генетически и энергетически контролируемый процесс. Апоптоз протекает без воспалительной реакции в отличие от некроза: происходит сжатие клетки, формирование «апоптотических телец», окруженных мембраной, и их фагоцитоз окружающими клетками (в течение 15-120 минут).

## ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

СД 2 типа является полигенным, мультифакторным заболеванием. Риск у ближайших родственников – 40-50%, у однояйцевых близнецов – до 70-90%.

В патогенезе СД 2 типа играют роль как внешние, так и внутренние факторы. Ведущими внутренними факторами являются **инсулинорезистентность и недостаточность функции  $\beta$ -клеток**.

В 80-х годах XX века американский диабетолог Ральф де Фронзо назвал «триумвиратом» 3 основных механизма развития СД 2 типа:

- инсулинорезистентность мышечной ткани,
- инсулинорезистентность печени (повышенная продукция глюкозы печенью),
- снижение секреции инсулина.

Позднее стали известны и другие механизмы в патогенезе СД 2 типа. Основные из них:

- снижение инкретинового эффекта,
- увеличение продукции глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы,
- усиление реабсорбции глюкозы в почках.
- нарушением микробиоты кишечника и нарушение работы желудка и тонкого кишечника (рис. 4).

Изменилась и главная концепция – ранее центральное место занимала гипергликемия, в настоящее время в центре модели находится  $\beta$ -клетка. Нарушение работы  $\beta$ -клетки считается основным дефектом при СД 2 типа.

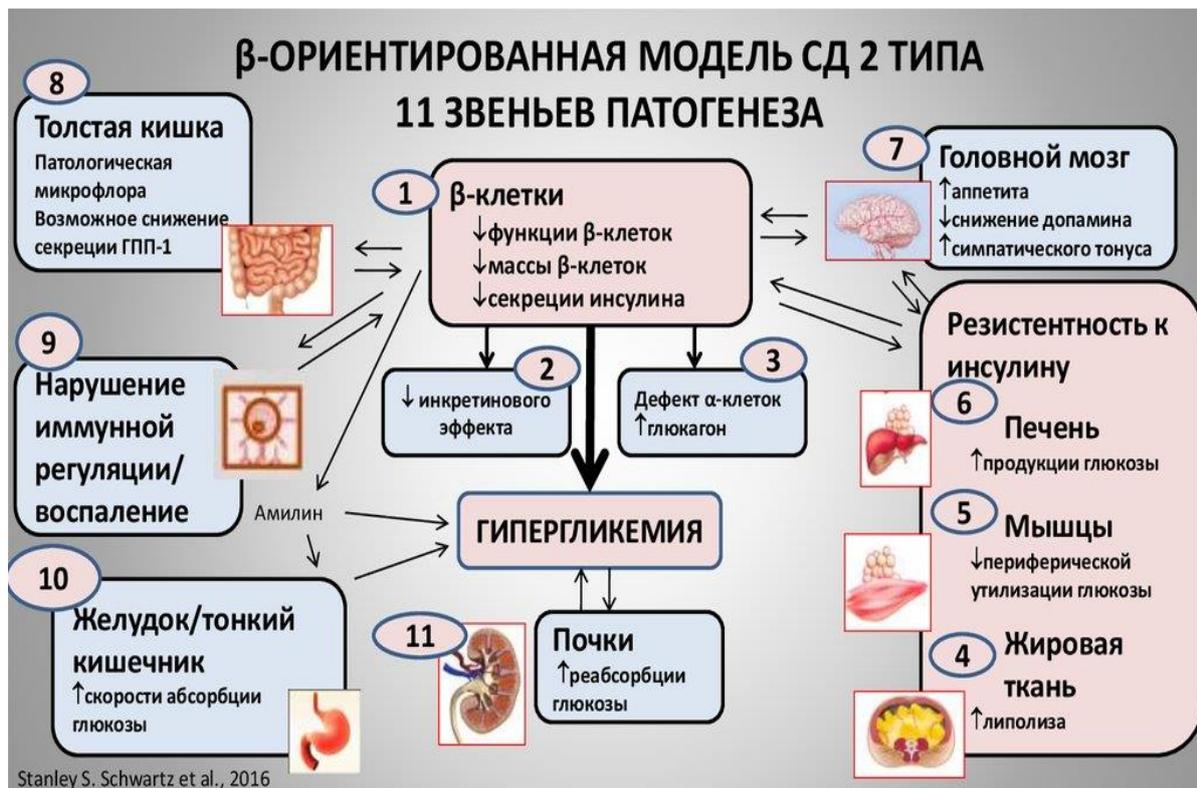


Рис. 4. Новая β-центрическая модель патофизиологии СД 2 типа – 11 основных звеньев патогенеза (по Schwartz, 2016)

## ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

К диагностическим критериям СД относятся: гликемия натощак, гликемия при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).

### Гликированный гемоглобин (HbA1c)

Гликированный гемоглобин (HbA1c) был внесен в критерии диагностики СД ВОЗ в 2011 году, ранее его использовали только в качестве критерия компенсации СД. Диагностическим критерием СД является уровень HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 ммоль/моль).

При отсутствии явной клинической симптоматики СД диагноз должен быть поставлен на основании двух критериев:

- два результата HbA1c  $\geq 6,5\%$  или
- однократное определение HbA1c и однократное определение уровня гликемии.

При использовании HbA1c как критерия диагностики СД следует учитывать, что при быстром развитии СД 1 типа уровень HbA1c может не быть достаточно повышенным даже при наличии гипергликемии (глюкоза венозной плазмы 7,0 ммоль/л и более) и явной клинической симптоматики СД.

Дополнительно возможно исследование базального и стимулированного С-пептида, инсулина, определение титра антител, генетические исследования.

Таблица 2

**Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)**

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Н О Р М А</b>		
Натошак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
<b>Сахарный диабет</b>		
Натошак или через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натошак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	$\geq 7,8$ и < 11,1	$\geq 7,8$ и < 11,1
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натошак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$\geq 5,6$ и < 6,1	$\geq 6,1$ и < 7,0
	< 7,8	< 7,8
<b>Норма у беременных</b>		
Натошак и через 1 час после ПГТТ и через 2 часа после ПГТТ		< 5,1
		< 10,0
		< 8,5
<b>Гестационный сахарный диабет</b>		
Натошак или через 1 час после ПГТТ или через 2 часа после ПГТТ		$\geq 5,1$ и < 7,0
		$\geq 10,0$
		$\geq 8,5$ и < 11,1

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### Терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа

В настоящее время в Российской Федерации при терапии СД приняты индивидуальные цели для показателей углеводного (табл.3), липидного обмена (табл. 5) и артериального давления (табл. 6).

Таблица 3

### Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	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%			

\* - ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

\*\* - тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5 ст., деменция.

## **Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)**

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным целевым уровнем является HbA1c менее 7%. В настоящее время выбор индивидуальных терапевтических целей углеводного обмена зависит от возраста, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, риска развития тяжелых гипогликемий, ожидаемой продолжительности жизни и функциональной зависимости.

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 4).

Понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в связи с введением индивидуализированных целей лечения в формулировке диагноза у взрослых пациентов с СД в настоящее время считаются нецелесообразными.

Таблица 4

### **Соответствие целевых значений HbA1c с пре- и постпрандиальным уровнем глюкозы плазмы**

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой/ на ночь/ ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Таблица 5

**Целевые уровни показателей липидного обмена**

Категория риска	Категория больных	Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л
Очень высокого риска	Больные с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с поражением других органов-мишеней <sup>2</sup> или с 3 и более большими факторами риска <sup>3</sup> или раннее начало СД 1 типа длительностью >20 лет	< 1,4 <sup>1</sup>
Высокого риска	Больные СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	< 1,8
Среднего риска	Больные молодого возраста (СД 1 типа < 35 лет или СД 2 типа <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска	< 2,5

<sup>1</sup> Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л × 38,6 = мг/дл

<sup>2</sup> Протеинурия, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия.

<sup>3</sup> Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

Таблица 6

**Целевые уровни показателей артериального давления (при условии хорошей переносимости)**

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.*	Диастолическое АД, мм рт. ст.*
18 - 65 лет	≥120 и < 130	≥ 70 и < 80
> 65 лет	≥130 и < 140	

\* нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

## Требования к формулировке диагноза при сахарном диабете

- Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину) или Гестационный сахарный диабет
  - Диабетические микроангиопатии:
    - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу); – состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
    - нефропатия (указать стадию хронической болезни почек и альбуминурии)
  - Диабетическая нейропатия (указать форму)
  - Синдром диабетической стопы (указать форму)
  - Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию)
  - Диабетические макроангиопатии:
    - ИБС (указать форму)
    - Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
    - Заболевания артерий нижних конечностей (указать критическую ишемию)
  - Сопутствующие заболевания, в том числе:
    - Ожирение (указать степень)
    - Артериальная гипертензия (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
    - Дислипидемия
    - Хроническая сердечная недостаточность (указать функциональный класс)
    - Неалкогольная жировая болезнь печени (указать форму)

## ДИЕТОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Диетотерапия является обязательным методом лечения СД. При СД диетотерапия назначается в комплексе с инсулином или другими сахароснижающими препаратами.

Общие требования к диете больного СД:

- индивидуальный расчет калорийности с учетом фенотипа и характера трудовой деятельности больного;
- физиологическое соотношение белков - 16%, жиров - 24%, углеводов - 60% в суточном рационе от общей калорийности пищи;
- исключение легкоусвояемых рафинированных углеводов;
- ограничение животных жиров на 40-50%;
- дробное питание (4-5 раз в день).

Необходимый объем пищи для больного СД определяется количеством тепловой энергии, которую он расходует в течение суток. Суточная потребность в энергии зависит от суточных энергетических затрат (энергозатрат), которые складываются из расхода энергии на основной обмен, усвоение пищи и физическую деятельность.

*Основной обмен* – это минимальное количество энергии, необходимое для поддержания жизни организма, находящегося в состоянии покоя (утром, лежа, натощак, в условиях температурного комфорта).

У взрослых людей основной обмен ориентировочно равен 1 ккал на 1 кг массы тела в час. У женщин основной обмен на 10% ниже, чем у мужчин, а у пожилых - на 10–15% ниже, чем у молодых. Около 200 ккал составляют энергозатраты на усвоение пищи, главным образом белков, в значительно меньшей степени – углеводов и жиров. Расход энергии на физическую деятельность зависит от характера производственной и домашней работы, особенностей отдыха.

При расчете необходимого количества энергии для поддержания основного обмена в организме – базального энергетического баланса (БЭБ) – учитывают фенотип больного (табл.7). С целью количественной оценки фенотипа больного используют формулу индекса массы тела (индекс Кетле):

$$\text{Индекс массы тела (ИМТ)} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}.$$

Таблица 7

**Расчет БЭБ в зависимости от фенотипа больного**

Фенотип больного	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	Дневная потребность в энергии, необходимая для поддержания основного обмена (ккал/кг/сут)
Дефицит массы тела	Менее 18,5	25
Нормальная масса тела	18,5-24,9	20
Избыточная масса тела	25,0-29,9	18
Ожирение I ст.	30,0-34,9	17
Ожирение II ст.	35,0-39,9	15
Ожирение III ст.	40,0 и выше	14

В зависимости от характера выполняемой работы (умственный, физический труд, степень его интенсивности) к БЭБ необходимо добавить определенное количество килокалорий для возмещения дополнительных потерь (табл.8).

Таблица 8

**Расчет суточной потребности в энергии**

Характер работы	Общее количество ккал за сутки
1. Очень легкая	БЭБ + 1/6 БЭБ
2. Легкая	БЭБ + 1/3 БЭБ
3. Средней тяжести	БЭБ + 1/2 БЭБ
4. Тяжелая	БЭБ + 2/3 БЭБ
5. Очень тяжелая	БЭБ + БЭБ

**Пример:** рост больного - 168см, вес - 65 кг. ИМТ =  $65 / 2,82 = 23 \text{ кг/м}^2$ .

При условии нормальной массы тела (ИМТ в пределах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) необходимое количество энергии для поддержания основного обмена составляет 20 ккал/кг/сут.:

$$65\text{кг} \times 20 \text{ ккал/кг/сут} = 1300 \text{ ккал в сутки.}$$

При условии выполнения легкой физической нагрузки в стационарных условиях суточная потребность в калораже составляет:  
 $1300 + 1/3 \text{ от } 1300 = 1740 \text{ ккал.}$

При составлении диеты больного сахарным диабетом следует учитывать, что окисление в организме 1 г белка дает 4 ккал, 1 г жира – 9 ккал, 1 г усвояемых углеводов – 4 ккал.

При условии, что суточная потребность в калораже больного СД 1740 ккал, количество белков, жиров и углеводов составляет:

Белки:  $1740 \times 16 / 100 = 278 \text{ ккал. } 278 / 4 = 70 \text{ грамм.}$

Жиры:  $1740 \times 24 / 100 = 418 \text{ ккал. } 418 / 9 = 46 \text{ грамм.}$

Углеводы:  $1740 \times 60 / 100 = 1044 \text{ ккал. } 1044 / 4 = 260 \text{ грамм.}$

Одним из условий диетотерапии больных СД является кратность, дробность питания и четко фиксированный объем пищи. Наиболее рациональным для больных СД 1 типа является 4-5-разовое питание с распределением приема пищи от общей суточной калорийности следующим образом: завтрак - 20%, 2-й завтрак - 10%, обед - 40%, полдник - 10%, ужин - 20%. Многократный прием пищи у больного СД позволяет избежать больших колебаний постпрандиальной гипергликемии и смоделировать соотношение гликемии и инсулинемии, приближаясь к показателям здорового человека.

Источником энергии является пища. Основными источниками энергии являются жиры и углеводы, а при их недостаточном потреблении – белки. Учитывая принцип физиологичности диеты больных сахарным диабетом, соотношение белков/жиров/углеводов в суточном рационе должно составлять соответственно 16% / 24% / 60% от общей калорийности пищи.

**Белки** – жизненно необходимые вещества. Они служат материалом для построения клеток, тканей и органов, образования ферментов и большинства гормонов, гемоглобина и дру-

гих соединений, выполняющих в организме особо важные и сложные функции. Белки формируют соединения, обеспечивающие иммунитет к инфекциям, участвуют в процессе усвоения других пищевых веществ. Они, в отличие от жиров и углеводов, не накапливаются в резерве и не образуются из других пищевых веществ, то есть являются незаменимой частью пищи.

При оценке продуктов и всего рациона учитывают не только количество белка, но и его качество – **биологическую ценность**, которая зависит от аминокислотного состава. Белки высокой биологической ценности отличаются сбалансированностью аминокислот и хорошей усвояемостью. К ним относятся белки яиц и молочных продуктов, а также мяса и рыбы.

Менее полноценны растительные белки, имеющие недостаточно сбалансированный аминокислотный состав. Кроме того, белки многих растительных продуктов трудно перевариваются в пищеварительном тракте, так как заключены в оболочки из клетчатки и других веществ, препятствующих действию ферментов. Это особенно относится к бобовым, грибам, орехам, крупам из цельных зерен. Из белков животных продуктов в кишечнике всасывается более 90% аминокислот, из белков растительных – до 60%.

**Жиры** обеспечивают в среднем суточной энергоценности рационов, входят в состав клеток и клеточных структур, участвуют в обменных процессах, являются носителями жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е.

**Углеводы** составляют основную часть пищевого рациона и обеспечивают его энергоценность. Углеводы необходимы для обмена белков и жиров, для образования гормонов и ферментов. С пищей поступают легкоусвояемые и неусвояемые углеводы. Особенностью диеты больного сахарным диабетом является исключение легкоусвояемых рафинированных углеводов (моносахариды, дисахариды, крахмал), которые имеют высокий гликемический индекс, отражающий уровень постпрандиальной гликемии. Предпочтение отдается продуктам, содержащим большое количество пищевых волокон. *Пищевые волокна* – это комплекс углеводов – *клетчатки* (целлюлозы), *гемицеллюлозы*, *пектинов* и других веществ. Добавление к пи-

ще продуктов, содержащих пищевые волокна, играет большую роль в питании больного сахарным диабетом. Пищевые волокна создают чувство насыщения, стимулируют двигательную функцию кишечника, положительно влияют на микрофлору, обеспечивают адсорбцию и вывод из организма желчных кислот. Пищевые волокна замедляют скорость всасывания глюкозы из кишечника, имеют низкий гликемический индекс, что способствует понижению базальной и постпрандиальной гипергликемии.

Пищевых волокон много в отрубях, непросеянной муке и хлебе из нее, крупах с оболочками, бобовых орехах. Меньше пищевых волокон в большинстве овощей, фруктов и ягод и особенно в хлебе из муки тонкого помола, макаронах, очищенных от оболочек крупах (рис, манная крупа и др.). Очищенные фрукты содержат меньше пищевых волокон, чем неочищенные: в кожуре груш и яблок соответственно в 4 и 2,5 раза больше пищевых волокон, чем в мякоти.

Важным моментом при лечении больного СД является индивидуализация диеты с целью улучшения качества жизни больного. Необходимо максимально приблизить рекомендации врача по вопросам кратности, время приема пищи, вкусовых привычек к сложившемуся стереотипу питания в семье больного. У ряда больных возникает состояние дискомфорта в связи с невозможностью употребления легкоусвояемых углеводов. В связи с этим приобретает значение использование сахарозаменителей и подсластителей. В настоящее время используются некалорийные сахарозаменители, без побочных действий, по сладости превосходящие сахарозу. К ним относятся аспартам, ацесульфат калия, сахарин, цикламат и др.

При назначении диеты необходимо учитывать недостаточность у больных СД витаминов группы В, А, Д, К вследствие их повышенной потребности, нарушения всасывания в кишечнике, избыточной экскрецией с мочой. Компенсация потребности в витаминах достигается рациональным использованием разрешенных продуктов, содержащих определенные витамины. Рекомендуются в питание включать свежую зелень, овощи, фрукты, настои черники, отвары шиповника, клюквы.

Больной сахарным диабетом должен выполнять рекомендации врача и контролировать свое питание, так как от эффективной диетотерапии зависит уровень компенсации сахарного диабета и наличие поздних сосудистых осложнений.

Больные сахарным диабетом, имеющие нормальную массу тела, должны получать пищу, энергетическая ценность которой равна их энергетическим потребностям. Такая диета называется *изокалорийной*. Редуцированная диета или *гипокалорийная* диета необходима для пациентов с избыточной массой тела при 2 типе сахарного диабета. В отдельных случаях показана *гиперкалорийная* диета при выраженной потере массы тела, что нередко происходит в периоды декомпенсации сахарного диабета 1 типа, а также на момент его диагностики.

Диета при сахарном диабете 1 типа должна иметь расчет количества Хлебных единиц (ХЕ), который необходим для определения дозы болюсного инсулина, вводимого перед каждым приемом пищи. В большинстве стран за 1 ХЕ принимают 10-12г углеводов.

Кроме того, при сахарном диабете 1 типа после внедрения в клиническую практику ультракоротких аналогов инсулина, позволяющих снизить постпрандиальную гликемию, возможно использовать *либерализованную* диету с включением допустимого количества легкоусвояемых углеводов.

Основные принципы диетотерапии при сахарном диабете 2 типа не отличаются от рекомендуемых при 1 типе заболевания. В диете должно быть достаточное количество белков и аминокислот для улучшения синтеза гликогена и белков мышц. Ограничение калорийности диеты и жирной пищи способствует снижению массы тела, улучшению компенсации и повышению чувствительности периферических тканей к инсулину.

Больным сахарным диабетом рекомендуется отказ от курения. Проведенными исследованиями установлено, что курение является независимым фактором риска микро- и макроангиопатий, ухудшает течение сахарного диабета, повышает инсулинорезистентность при 2 типе заболевания и изменяет скорость всасывания инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа.



Рис. 2. Принципы диетотерапии больных СД.

## ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

Физической активности (ФА) уделяется большое внимание при обучении больного СД, так как она значительно повышает качество жизни пациентов и улучшает чувствительность к инсулину периферических инсулинзависимых тканей, что положительно влияет на показатели гликемии.

Следует помнить, что ФА повышает риск гипогликемии, поэтому основной задачей как врача, так и пациента является профилактика гипогликемии, связанной с ФА. При кратковременной (не более 2-х часов) ФА рекомендуется дополнительный прием углеводов (1-2 ХЕ), при длительной ФА рекомендуется уменьшение дозы инсулина на 20–50 % или прием 1-2 ХЕ углеводов после ФА (если она была незапланированной, и пациент не уменьшил дозу инсулина).

Противопоказанием к ФА является пролиферативная осложненная диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия, ИБС (по согласованию с кардиологом), гликемия выше 16 ммоль/л, состояние кетоза.

При декомпенсации СД физические нагрузки могут привести к развитию кетоацидоза. В условиях дефицита инсулина нарушается утилизация глюкозы мышцами, усиливается ее продукция печенью. Усиление липолиза ведет к повышению в крови недоокисленных продуктов жирового обмена, что способствует гиперкетонемии и кетоацидозу.

У пациентов с СД 2 типа физические нагрузки улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину и показатели гликемии, способствуют поддержанию и снижению массы тела и абдоминального ожирения, повышают сердечно-сосудистую тренированность. Общие рекомендации: предпочтительнее аэробные упражнения умеренной интенсивности в течение 30–60 минут, не реже 3 раз в неделю (не менее 150 минут в неделю). Пациентам с ограниченными физическими возможностями и пожилым можно рекомендовать посильные физические нагрузки – работу по дому или упражнения в положении лежа и сидя.

Особого внимания требует неконтролируемая АГ, выраженная автономная нейропатия, язвенные дефекты стоп в

анамнезе, диабетическая ретинопатия II-III стадии. Перед началом программы ФА обязательно проведение ЭКГ.

У больных СД 2 типа, получающих терапию инсулином и/или препаратами сульфонилмочевины, при ФА высока вероятность развития гипогликемического состояния. Следует рекомендовать контроль гликемии до и после физической нагрузки, а также иметь при себе продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы.

## **МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА**

### **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ**

Инсулиноterapia при СД 1 типа проводится в качестве пожизненной заместительной терапии по абсолютным показаниям.

Методы выделения активного гормонального вещества из поджелудочной железы впервые были предложены Леонидом Васильевичем Соболевым в 1901 г. Инсулин впервые был получен в 1921 г. Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом в лаборатории профессора Джона Маклеода в Торонто (Канада). В 1923 году Ф. Бантинг и Д. Маклеод за открытие инсулина были удостоены Нобелевской премии. Лечение инсулином больных СД было начато Э. Джослином в 1922 г. С 2006 года день рождения Фредерика Бантинга отмечается как Всемирный день диабета – 14 ноября.

Ранее использовался только инсулин короткого действия в 3-4х инъекциях, затем были синтезированы препараты пролонгированного действия, которые вводились 1 раз в сутки. Использовались препараты инсулина крупного рогатого скота и свиные. В настоящее время препараты инсулина животного происхождения (свиные, бычьи и человеческие полусинтетические, полученные из свиных) в лечении больных СД не используются, применяются только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина. В 70-80-х г.г. XX века разработаны принципы интенсивной инсулинотерапии – базис-болюсный метод.

В поджелудочной железе синтез и секреция инсулина осуществляется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, которые составляют 1-3% массы железы и располагаются в основном в хвосте и теле.

Инсулин – белковый полипептидный гормон, с молекулярной массой 5750 кДа, имеет в своем составе 51 аминокислоту. Инсулин состоит из А и В цепей, соединенных двумя дисульфидными мостиками. А-цепь состоит из 21-й аминокислоты, В-цепь – из 30-ти аминокислот. Предшественником инсулина является проинсулин. В его состав входит С-пептид, при отщеплении которого образуется молекула инсулина (рис. 5). Инсулин и С-пептид находятся в эквимольном соотношении.

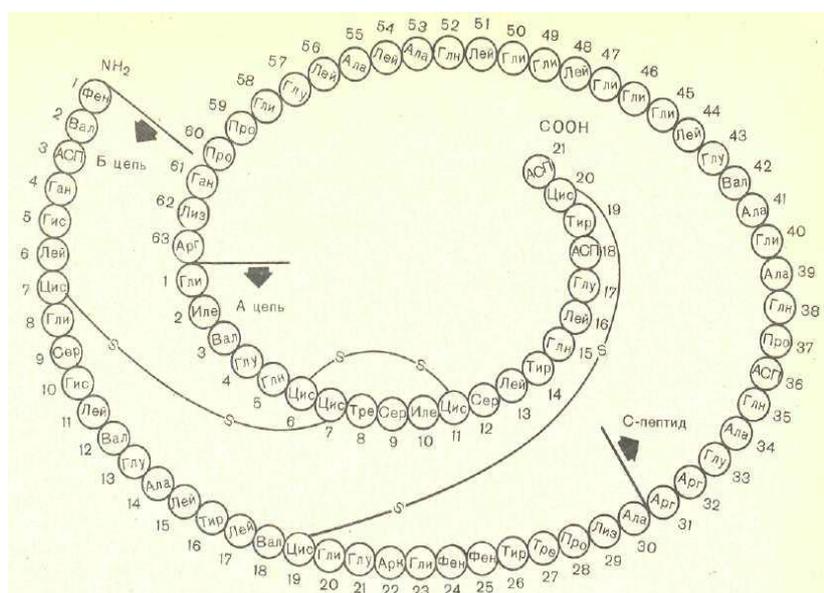


Рис. 5. Структура проинсулина и инсулина

Инсулин секретируется в воротную вену и далее в печень с постоянной скоростью около 1 Ед/час (до 24 ЕД/сут.) – это базальная секреция. В ответ на прием углеводов происходит дополнительная стимулированная секреция инсулина в двухфазном режиме: 1-я фаза – быстрая секреция инсулина, 2-я фаза – медленная секреция инсулина. Стимулированная секреция обычно составляет от 1,0 до 1,5 ЕД инсулина на 1 ХЕ.

Влияние инсулина на углеводный обмен заключается в стимуляции транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей (печень, жировая и мышечная ткань).

В зависимости от продолжительности действия препараты инсулина *классифицируются* на 3 группы (табл. 9):

а) препараты инсулина короткого (в том числе ультракороткого) действия;

б) препараты инсулина средней продолжительности действия;

в) препараты инсулина длительного и сверхдлительного действия.

Таблица 9

**Перечень инсулинов, рекомендуемых к применению у больных сахарным диабетом 1 типа**

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
	Инсулин аспарт	Новорапид			
	Инсулин глизин	Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман Рапид Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Биосулин Р Хумодар Р	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман Базал Генсулин Н Ринсулин НПХ Росинсулин С Биосулин Н Хумодар Б	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги ин-	Инсулин гларгин, 100 ЕД/мл	Лантус	через 1–2 ч	не выражен	до 29 ч
	Инсулин гларгин,	Туджео			до 36 ч

сулина человека)	300 ЕД/мл Инсулин детемир	Левемир			до 24 ч
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Тресиба	через 30–90 мин	отсутствует	более 42 ч

Наиболее перспективными являются новые препараты инсулина – **аналоги инсулина** (табл. 10).

Хумалог, НовоРапид, Лантус, Левемир разрешены к применению у детей с 2-х лет и беременных, Тресиба – с 1-го года, Райзодег – с 2-х лет.

Таблица 10

### Аналоги инсулина человека

Инсулин – по длительности действия	Препараты	Начало действия –	Пик действия –	Длительность действия
Ультракороткого действия	Хумалог (Лизпро) НовоРапид (Аспарт) Апидра (Глулизин)	через 5-15 мин	через 1-2 ч	4-5 ч
Длительного действия	Гларгин (Лантус)	1-2 ч	-	до 29 ч
	Гларгин (Туджео)		-	до 36 ч
	Детемир (Левемир)		-	до 24 ч
Сверхдлительного действия	Деглудек (Тресиба)	30-90 мин	-	более 42 часов

В 1995 г. с помощью ДНК-рекомбинантной технологии фирмой Эли Лилли был синтезирован первый аналог **инсулина ультракороткого действия** – Хумалог (инсулин лизпро). В структуре Хумалога изменена позиция аминокислот лизина и пролина в положениях 28 и 29 В-цепи инсулина, благодаря этому удалось увеличить диссоциацию гексамеров инсулина, что повы-

силу скорость всасывания и начала действия инсулина лизпро (рис. 5). Его пик в плазме значительно выше и наступает быстрее при меньшей продолжительности действия, максимально имитируя физиологическую секрецию инсулина в ответ на постпрандиальную гипергликемию. Благодаря быстрому началу действия Хумалог вводится непосредственно перед едой или во время приема пищи.

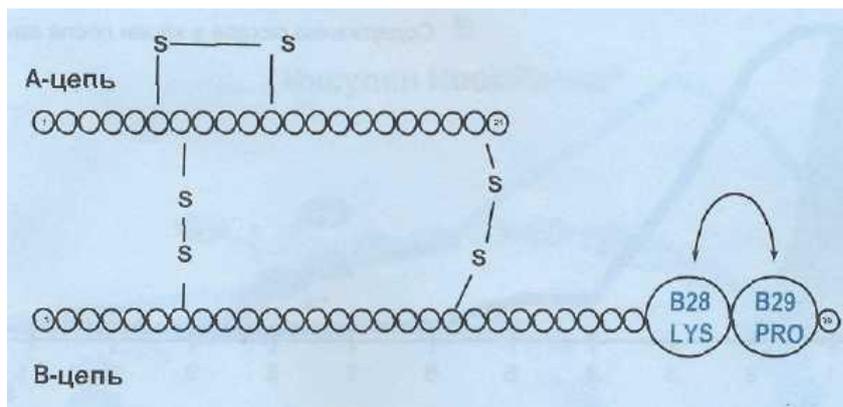


Рис. 5. Инсулин лизпро

Фирмой Ново-Нордиск синтезирован другой аналог инсулина ультракороткого действия – **Новорапид** (аспарт). Он получен путем замещения остатка пролина в положении 28 В-цепи молекулы инсулина на отрицательно заряженный остаток аспарагиновой кислоты (рис. 6). Изменение структуры молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и способствует быстрому поступлению препарата в кровь. Рекомендуется вводить инсулин аспарт до, во время или сразу после приема пищи.

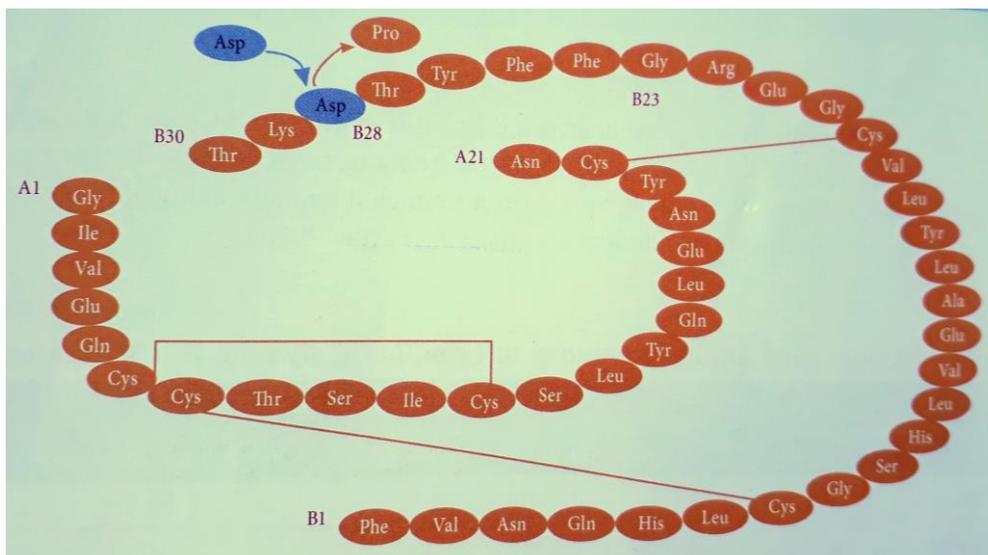


Рис. 6. Инсулин аспарт

В аналоге инсулина ультракороткого действия **Апидра** (глулизин) произведена замена аспарагина на лизин в 3-м положении В-цепи и лизина на глутамин в положении В29 (рис. 7). Все аналоги инсулина ультракороткого действия обладают сниженной способностью к образованию димеров и гексамеров и всасываются в основном из подкожной клетчатки более быстро, в виде мономеров.



Рис. 7. Инсулин глулизин

Большим достижением в области разработки новых препаратов для инсулинотерапии является появление **аналогов**

*инсулина длительного и сверхдлительного действия.* Необходимость разработки подобного ряда аналогов была обусловлена наличием ряда недостатков, имеющих у существующих препаратов инсулина средней продолжительности действия, в том числе наличием у них выраженного пика действия и вариабельности скорости абсорбции.

Первым аналогом инсулина длительного действия является инсулин **гларгин** (Лантус), созданный фирмой Авестис с помощью ДНК-технологии и зарегистрированный в 2000 году. В молекуле инсулина произведена замена аспарагина на глицин в 21 положении А-цепи и добавлены 2 молекулы аргинина в 30 положении В-цепи (рис. 8). Это привело к изменению рН с 5,4 до 6,7, молекула стала более растворима в слабокислой среде и менее растворима при физиологическом рН подкожно-жировой клетчатки. Образование при этом преципитатов приводит к замедлению высвобождения Лантуса из места инъекции, что определяет беспиковый профиль его действия в течение 24-29 часов (рис. 9, 10). Лантус начинает действовать через 1-2 часа после введения и обеспечивает стабильный уровень гликемии в течение суток. Введение Лантуса назначается 1 раз в сутки, что позволяет уменьшить число инъекций пролонгированного инсулина.

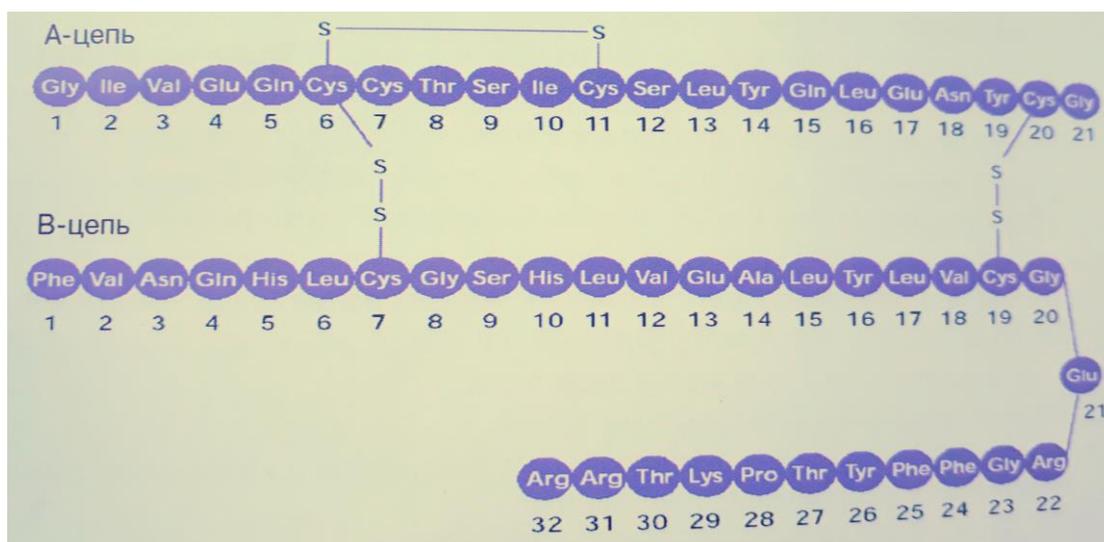


Рис. 8. Инсулин гларгин

В проведенных исследованиях показано, что достижение целевого гликемического контроля на гларгине сопровождалось

снижением количества гипогликемий, вариабельности гликемии и снижением суммарной дозы инсулина по сравнению с инсулином НПХ.



Рис. 9. Профиль активности инсулина гларгин

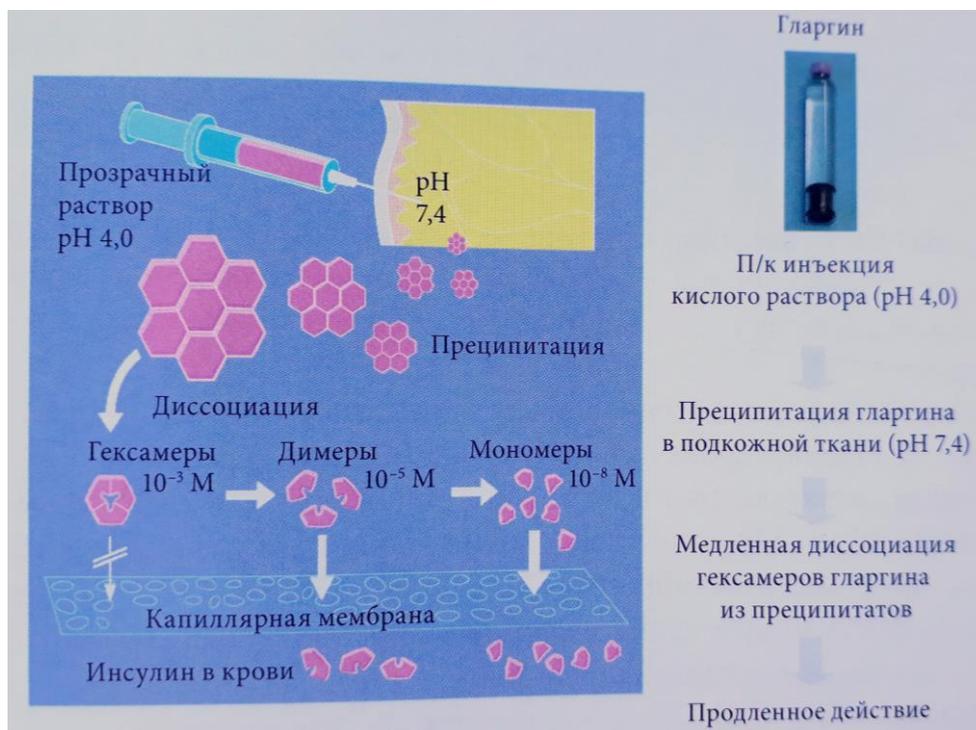


Рис. 10. Механизм действия инсулина гларгин.

Инсулин гларгин U-300 (Туджео) содержит концентрацию препарата в 3 раза больше, чем Лантус, образует преципитат меньшего размера, что обеспечивает более медленное высвобождение инсулина и более равномерный и длительный эффект.

Фирмой Ново-Нордиск создан препарат инсулин детемир (Левемир), растворимый аналог базального инсулина пролонгированного действия. В отличие от человеческого инсулина в молекуле инсулина детемир отсутствует аминокислота треонин в положении В30, и к аминокислоте лизин в положении В29 присоединена миристиновая кислота, содержащая 14 атомов углерода (рис. 11). Это усиливает агрегацию и замедляет диссоциацию гексамера и абсорбцию инсулина. В мономерном состоянии цепь жирной кислоты связывается с альбумином в подкожно-жировой клетчатке, что также замедляет абсорбцию инсулина в кровотоке (рис. 12). Продолжительность действия до 24 часов. У больных СД 1 типа Левемир назначается 2 раза в сутки.

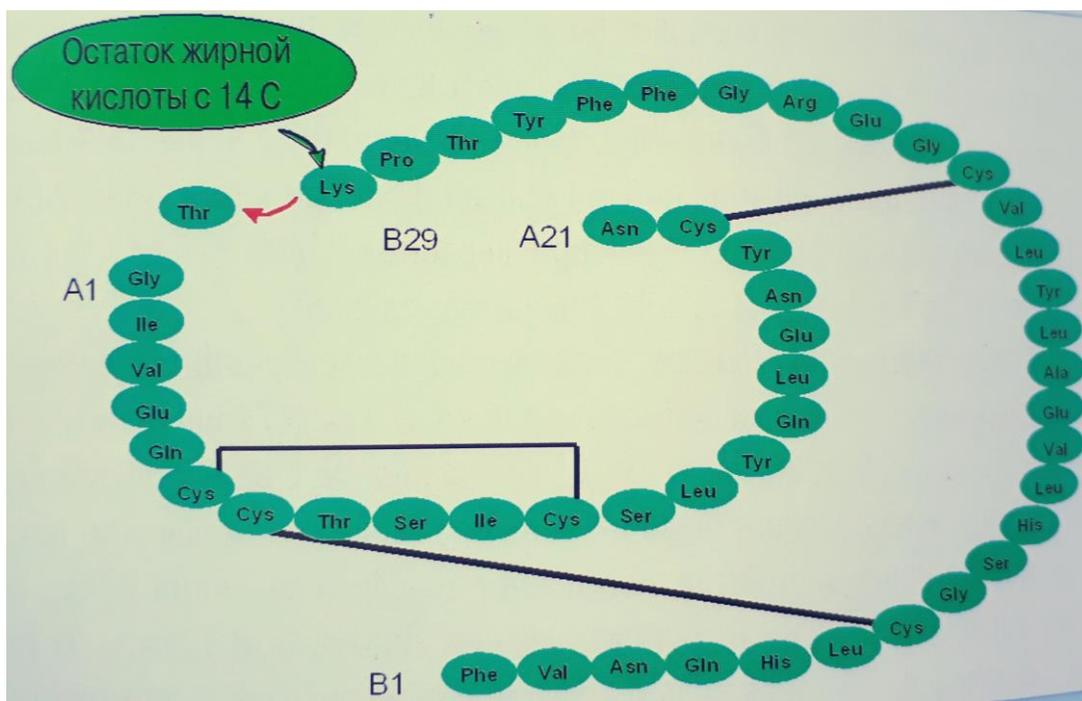


Рис. 11. Инсулин детемир

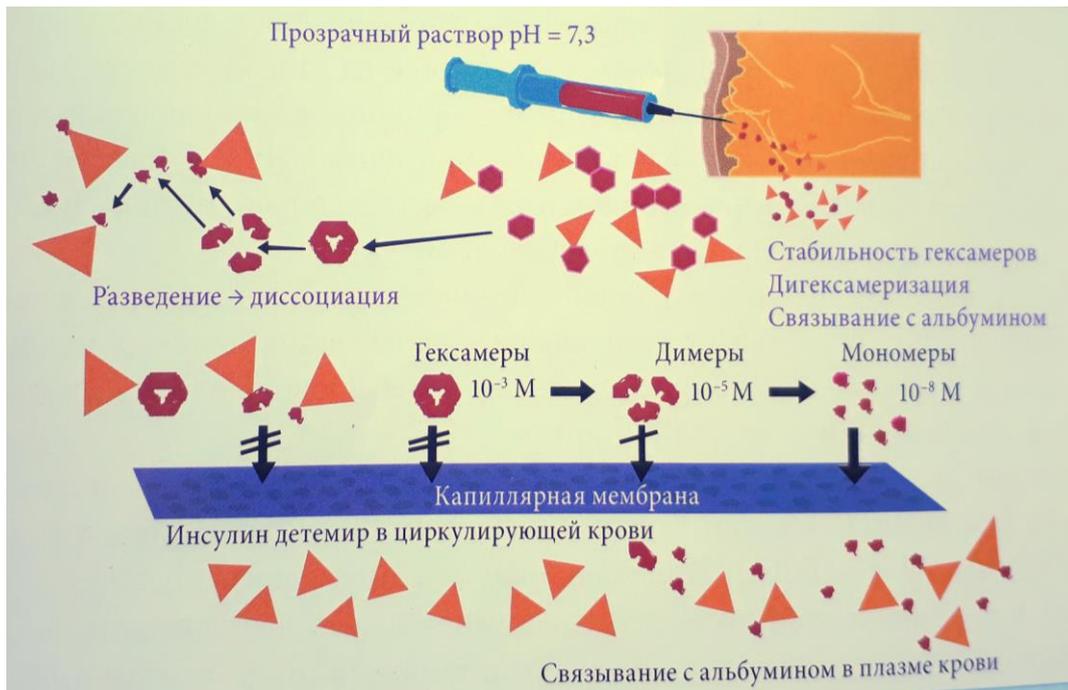


Рис. 12. Механизм действия инсулина детемир

Аналог инсулина **сверхдлительного действия деглудек (Тресиба)** – аналог человеческого инсулина, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Он имеет улучшенный профиль безопасности в отношении снижения риска гипогликемий.

Деглудек после подкожного введения образует крупные мультигексамерные цепочки. В его структуре аминокислотная последовательность подобна человеческому инсулину за исключением удаления треонина в положении В30 и добавления остатка гександиовой жирной кислоты, прикрепленной к лизину в положении В29 через  $\gamma$ -L-глутаминовую кислоту (рис. 13). Благодаря подобной структуре инсулин деглудек существует в растворе в виде дигексамеров, которые после подкожной инъекции быстро ассоциируются с образованием депо растворимых мультигексамеров (рис. 14).

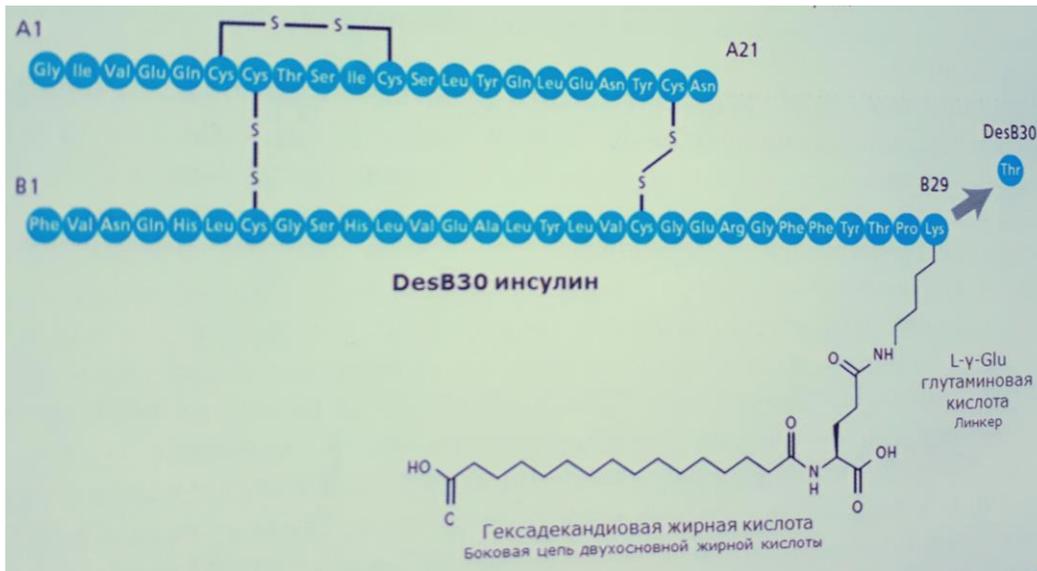


Рис. 13. Инсулин деглудек

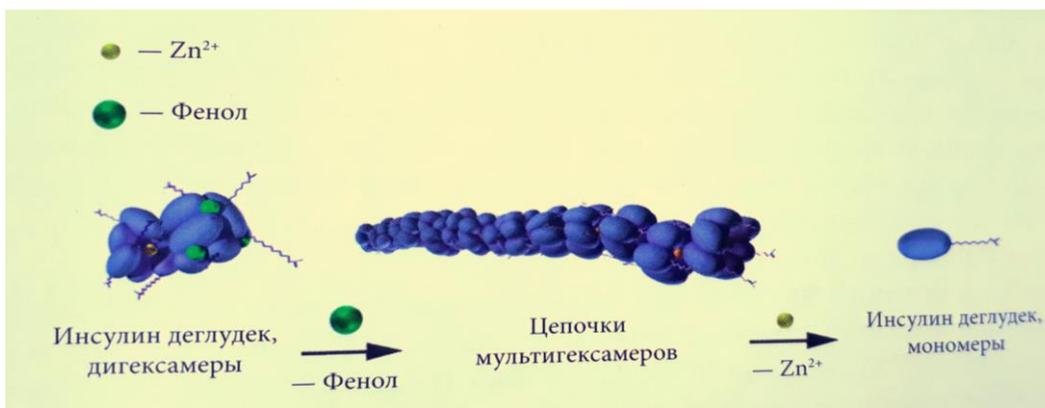


Рис. 14. Механизм действия инсулина деглудек

Большая молекулярная масса (более 5000 кДа) способствует непрерывному медленному высвобождению мономеров инсулина деглудек из подкожного депо и их постепенному всасыванию в кровотоки, где они связываются с белками плазмы крови. Медленная скорость диссоциации мультигексамеров обеспечивает ровный беспиковый профиль действия инсулина деглудек. Достижение постоянной концентрации происходит через 2-3 дня после начала применения препарата, период полувыведения составляет около 25 часов. Беспиковый профиль действия инсулина деглудек создает предпосылки к минимизации риска развития гипогликемий. Это может быть основным фактором при выборе препарата у больных с высоким

риском и сниженной способностью распознавания гипогликемии.

Сверхдлительное действие инсулина деглудек позволяет при необходимости несколько варьировать время его введения в течение суток без ухудшения гликемического контроля.

Инсулин деглудек разрешен для применения (кроме беременных женщин) с 1 года жизни.

Рекомендованными устройствами для инъекций инсулина являются:

- инсулиновые шприцы (100 ЕД/мл),
- инсулиновые шприц-ручки (рис. 15),
- устройства для постоянной подкожной инфузии инсулина - инсулиновые помпы.



Рис. 17. Инсулиновые шприц-ручки

## Режимы инсулинотерапии

При *традиционной инсулинотерапии* инсулин средней продолжительности и короткого действия вводятся два раза в сутки – перед завтраком и перед ужином. При этом больному рекомендуется фиксированная по времени и количеству углеводов диета. Грамотная коррекция дозы вводимого инсулина пациен-

том невозможна, так как самоконтроль проводится редко. Сохранение хорошего качества жизни при использовании традиционной инсулинотерапии у больных СД 1 типа практически невозможно. Показанием к ее применению является нецелесообразность или невозможность назначения интенсивной инсулинотерапии: в пожилом возрасте, при необходимости постороннего ухода за больным, при наличии у пациента психического заболевания, невозможности самоконтроля гликемии.

**Интенсивная (интенсифицированная) инсулинотерапия** имитирует нормальную секрецию инсулина и включает в себя следующие моменты:

- базис-болюсный принцип инсулинотерапии;
- планирование количества углеводов в каждый прием пищи (либерализация диеты);
- мониторинг уровня глюкозы крови (самоконтроль).

Базальная концентрация инсулина у больного СД 1 типа достигается введением экзогенного препарата инсулина средней продолжительности или аналога длительного/сверхдлительного действия (1 или 2 раза в сутки в зависимости от длительности действия препарата). Болюсная концентрация создается введением инсулина короткого/ультракороткого действия перед каждым приемом пищи. **Для каждого конкретного больного доза инсулина подбирается индивидуально.**

Потребность в инсулине обычно определяется у взрослых больных СД 1 типа из расчета 0,5–1,0 ЕД/кг массы тела в сутки. Доза инсулина зависит от длительности СД, потребность увеличивается при декомпенсации СД, на фоне присоединения инфекции, при стрессовых ситуациях, у подростков - в пубертатном периоде (табл. 12).

Суточная доза инсулина для больного СД 1 типа рассчитывается по массе тела в зависимости от длительности СД. После определения суточной дозы инсулина рассчитывается количество базального и болюсного компонентов инсулина. У здоровых людей для метаболизма необходимо 40-50 ЕД инсулина в сутки, базальная секреция составляет 1 ЕД/час (24 ЕД в сутки). Это соответствует 50-60% суточной дозы инсулина. У больных СД при заместительной инсулинотерапии в качестве базального инсулина применяются препараты инсулина средней продолжительно-

сти действия (2 раза в сутки) или длительного (сверхдлительного) действия – 1 раз в сутки. 40-50% оставшейся дозы инсулина приходится на болюсный компонент (инсулины короткого или ультракороткого действия), который распределяется на 3 инъекции инсулина перед основными приемами пищи - перед завтраком, перед обедом, перед ужином.

Таблица 11

### Суточная потребность в инсулине

	Дебют диабета	«Медовый месяц»	Длительный диабет	Кетоацидоз	Препубертат	Пубертат
Суточная потребность в инсулине, ед/кг массы тела	0,5- 0,6	< 0,5	0,7 - 0,8	1,0 - 1,5	0,6-1,0	1,0 - 2,0

Данный расчет является ориентировочным, поскольку индивидуальная доза может зависеть от количества принятой пищи, самочувствия больного, изменения режима физических нагрузок и т.д.

При поступлении больного СД 1 типа в стационар в состоянии кетоацидоза часто используется **4-х кратный режим инсулинотерапии** из расчета 1 ЕД на кг массы тела в сутки в следующем варианте: перед завтраком 30% от суточной дозы, перед обедом – 20%, перед ужином 20%, а в 21-22 часа – инсулин средней продолжительности действия в количестве 30% от суточной дозы.

В настоящее время рекомендуется проводить расчет дозы инсулина короткого действия на количество **хлебных единиц (ХЕ)**. Для воздействия на посталиментарную гипергликемию инсулин короткого действия рассчитывается в зависимости от приема углеводов в данный прием пищи. На каждую 1 ХЕ требуется 1,0-2,0 (в среднем – 1,4 ЕД инсулина). Например, если в завтрак больной съедает 4 ХЕ, то доза инсулина составляет 6 ЕД. Каждая съеденная ХЕ в среднем у взрослого человека повышает глюкозу

крови на 2,77 ммоль/л, а каждая единица инсулина снижает глюкозу крови на 2,22 ммоль/л. Следует помнить, что все вышеперечисленные среднестатистические цифры могут быть неприемлемы для конкретного пациента. Показатели уровня гликемии — это единственный критерий адекватности дозы инсулина, титрация проводится до достижения целевого уровня.

### Режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа

Режим инсулинотерапии при СД 1 типа должен максимально имитировать секрецию инсулина здорового человека (рис. 18). Схемы инсулинотерапии при СД 1 представлены в таблице 13.

В эти схемы могут быть включены дополнительные инъекции инсулина короткого и ультракороткого действия (при дополнительном приеме пищи, высоком уровне гликемии) и, наоборот, при пропуске приемов пищи — допускается пропуск инъекции инсулина короткого и ультракороткого действия.

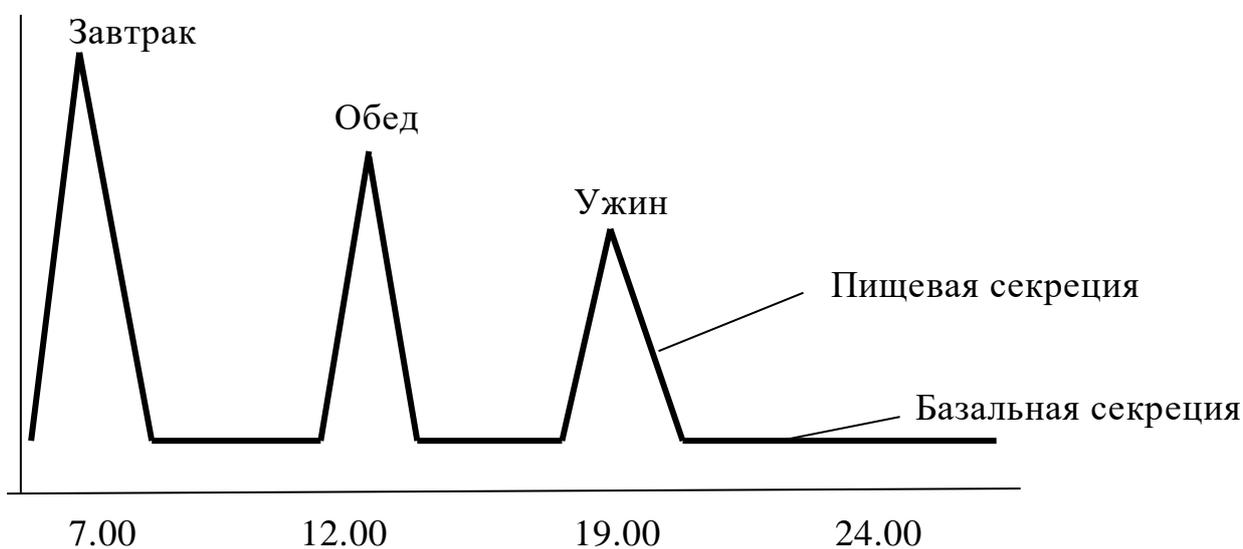


Рис. 18. Секреция инсулина в норме

## Коррекция дозы инсулина

Интенсифицированная инсулиноterapia подразумевает, что больной СД несколько раз определяет уровень глюкозы крови (натощак, перед приемами пищи и постпрандиально). Самое главное для достижения целевых значений гликемии - нужно научить пациента проводить самостоятельно коррекцию своих доз инсулина, используя результаты гликемии, полученные при проведении самоконтроля, особенно короткого (ультракороткого) действия.

Правила оценки адекватности дозы: показателями адекватности вечерней дозы пролонгированного инсулина является показатель гликемии натощак (при отсутствии гипогликемии в ночное время и наличия целевого уровня глюкозы крови перед сном), т.е. действие вечернего пролонгированного инсулина направлено на то, чтобы «удержать» достигнутый целевой уровень вечерней гликемии до утра, а его доза достаточна для этого.

Следующим шагом после коррекции дозы пролонгированного инсулина является оценка адекватности дозы инсулина, вводимого перед приемами пищи (короткого/ультракороткого действия). Показатель уровня гликемии перед обедом отражает адекватность дозы инсулина короткого /ультракороткого действия, вводимого перед завтраком; гликемия перед ужином говорит о дозе перед обедом и, соответственно, уровень глюкозы крови перед сном отражает правильность дозы инсулина короткого/ультракороткого действия, вводимого перед ужином. Каждому пациенту следует вычислить «углеводный коэффициент» - потребность в инсулине короткого/ультракороткого действия на 1 хлебную единицу, оценив количество углеводов (ХЕ) в этих приемах пищи. Обычно он находится в интервале от 1-й до 3-х ЕД инсулина на 1 ХЕ (в завтрак, как правило, больше, чем в обед и вечером).

Также важно определить для пациента его «фактор чувствительности к инсулину» для того, чтобы знать, сколько ЕД следует ввести дополнительно при высоком уровне гликемии. У разных пациентов он может варьировать - 1 ЕД инсулина короткого/ультракороткого действия может снизить уровень глюкозы крови на 1-3 ммоль/л.

Таким образом, суммарная доза инсулина короткого/ультракороткого действия перед едой складывается из двух составляющих: первая доза рассчитывается на то количество ХЕ, которое пациент планирует съесть в данный прием пищи (пищевой болюс), вторая часть дозы (коррекционный болюс) необходима для снижения исходно повышенного показателя гликемии перед едой до целевого, если это необходимо.

### ***Пример расчета дозы короткого/ультракороткого инсулина перед приемом пищи:***

Показатель гликемии перед ужином - 10,5 ммоль/л, пациент планирует съесть 5 ХЕ. На 1 ХЕ больному в обед требуется 1 ЕД инсулина (углеводный коэффициент). 1 ЕД инсулина снижает уровень глюкозы крови на 2,2 ммоль/л (фактор чувствительности к инсулину). Целевой уровень гликемии 6,5 ммоль/л. Таким образом, пищевой болюс составляет:  $5 \times 1 = 5$  ЕД, коррекционный болюс -  $(10,5 - 6,5) / 2,2 = 1,8$  ЕД. Суммарная доза короткого/ультракороткого инсулина:  $5 + 1,8 = 6,8$  (7) ЕД.

## **Технические вопросы инсулинотерапии**

Инъекции инсулина должны всегда проводиться в подкожный жир (не внутривенно, не внутримышечно), так как от этого в большей мере зависит скорость всасывания инсулина (рис. 19). Для профилактики образования липодистрофий, которые ухудшают всасывание инсулина, необходимо чередовать места инъекций инсулина в пределах одной анатомической области (рис. 20). Попадание инсулина в мышечный слой, особенно пролонгированного инсулина, может приводить к значительному колебанию уровня гликемии (рис.21).

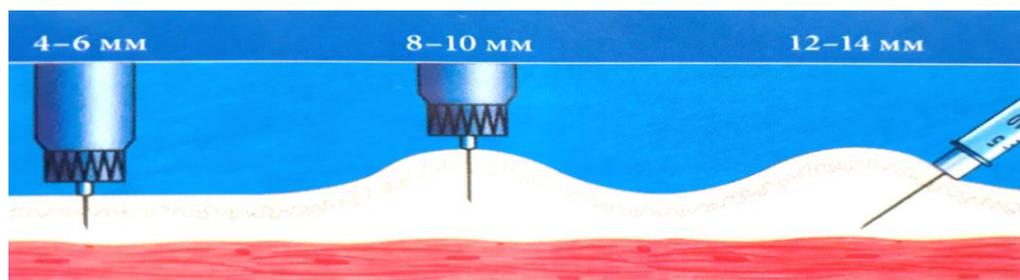


Рис. 19. Подкожное введение инсулина иглами различной длины

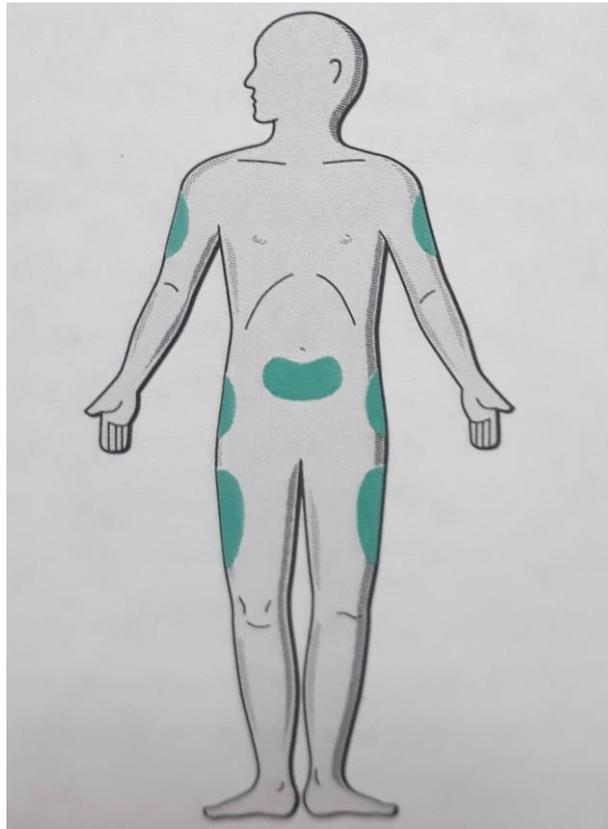


Рис. 20. Рекомендуемые места инъекций инсулина

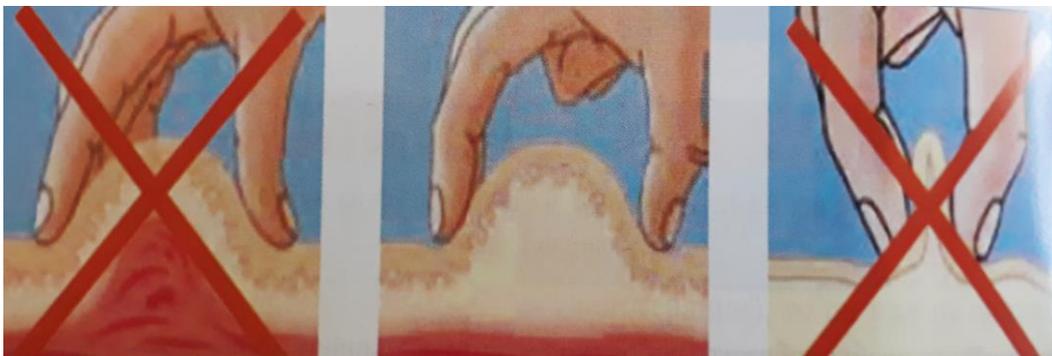


Рис. 21. Формирование складки кожи для инъекции инсулина

Выявлено, что из разных областей тела инсулин после инъекции всасывается быстрее из области живота, наиболее медленно – из бедер и ягодиц.

## Осложнения инсулинотерапии

При введении инсулина могут развиваться такие осложнения, как гипогликемия, инсулинорезистентность, аллергические реакции, постинъекционные инсулиновые липодистрофии (липогипертрофии), инсулиновые отеки.

*Гипогликемия.* Следует помнить, что разная скорость уменьшения глюкозы крови может сопровождаться разным сочетанием и последовательностью возникновения симптомов гипогликемии, которые могут изменяться при длительном течении заболевания. Больной СД и его родственники должны быть проинформированы и обучены выявлению симптомов гипогликемии и оказанию первой помощи.

Частые гипогликемические состояния могут привести к развитию синдрома Сомоджи (синдром хронической передозировки инсулина). Признаки: большая суточная потребность в инсулине, лабильное течение заболевания, прибавка массы тела, улучшение показателей гликемии на фоне интеркуррентного заболевания, чувство голода, высокая вариабельность показателей гликемии в течение суток, возможны эквиваленты ночных гипогликемии – ухудшение ночного сна, потливость, головные боли, кошмарные сновидения. При подтверждении гипогликемии рекомендуется постепенное снижение доз инсулина.

Причиной развития *инсулинорезистентности* является выраженное связывание инсулина циркулирующими антителами. При этом имеется очень большая доза инсулина (при отсутствии феномена Сомоджи) и высокий титр антител к инсулину.

*Аллергические реакции* в настоящее время встречаются редко, возможно развитие общих (отек Квинке, генерализованная крапивница – менее 0,1% случаев) и местных реакций (гиперемия, зуд, припухлость в местах инъекций) – могут быть обусловлены нарушением техники введения инсулина. Для подтверждения аллергии к инсулину выполняются внутрикожные пробы с разведенным инсулином.

*Постинъекционные инсулиновые липодистрофии* (атрофии либо гипертрофии в местах инъекций инсулина) в настоящее время встречаются редко, что связано с применением высокоочищенных препаратов инсулина. Атрофии связаны с иммуноло-

гическим повреждением, гипертрофическая форма (плюс ткань) - с избыточной травматизацией в местах инъекций и местным анаболическим действием инсулина. Для профилактики образования липодистрофий необходимо рекомендовать чередование мест введения инсулина.

Редкая ситуация – формирование *инсулиновых отеков*. В литературе описано накопление транссудата в перикарде, плевральной полости, развитие асцита. Возможно транзиторное нарушение рефракции, когда осмотические процессы приводят к изменению степени набухания хрусталика, и возникает транзиторная гиперметропия при старте инсулинотерапии.

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ**

Перспективным методом лечения СД является инсулинотерапия с использованием **инсулиновой помпы** (носимого дозатора инсулина) (рис. 22). Лечение инсулиновой помпой - НПИИ - непрерывная подкожная инфузия инсулина (CSII – continuous subcutaneous insulin infusion). Введение инсулина при помощи инсулиновой помпы наиболее полно имитирует работу нормальной поджелудочной железы.

В инсулиновой помпе используются только инсулины короткого действия или аналоги инсулинов ультракороткого действия. Помпа непрерывно поставляет инсулин с заданной базальной скоростью в течение суток, инсулин перед едой (болюсная доза) вводится дополнительно с помощью нажатия кнопки на помпе.

Комплектация помпы: в корпус помпы помещается резервуар, наполненный инсулином (короткого или чаще аналогом ультракороткого действия), который соединен с длинным катетером и мягкой гибкой канюлей, введенной в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки или наружную поверхность бедра. Для безболезненного и удобного введения катетера в подкожно-жировую клетчатку используется специальное автоматическое устройство – сертер.

Большинство современных помп можно настраивать на различную базальную скорость ежечасно или на более длительный период времени. В начале лечения обычно устанавливается пять базальных скоростей: после полуночи (24.00 – 03.00 ч); раннее утро (03.00 – 07.00 ч); утро (07.00 – 12.00 ч); день (12.00 – 18.00 ч) и вечер (18.00 – 24.00 ч).

По данным многих крупных исследований после начала лечения инсулиновой помпой снижается уровень гликированного гемоглобина, риск тяжелых гипогликемий, отмечается снижение суточной потребности в инсулине на 25-30%, улучшается качество жизни и самочувствие пациентов.

Таким образом, автоматическое введение инсулина ультракороткого или короткого действия в двух режимах позволяет имитировать работу здоровой поджелудочной железы. Вводимый постоянно с помощью инсулиновой помпы в базальном режиме аналог инсулина ультракороткого действия (или инсулин короткого действия), выполняет роль фоновой секреции здоровой поджелудочной железы, заменяет введение пролонгированного инсулина при интенсивной инсулинотерапии. Болюсный режим введения ультракороткого или короткого инсулина имитирует пищевую секрецию здоровой поджелудочной железы. Болюсная инсулинотерапия рассчитывается на предстоящий прием пищи или для коррекции гипергликемии.

Терапия инсулиновой помпой путем непрерывного подкожного введения инсулина имеет преимущества перед интенсивной инсулинотерапией многократными инъекциями инсулина, поскольку максимально близко имитирует физиологическую секрецию инсулина. Точное дозирование инсулина с шагом в 0,1 ЕД приближено к минимальной секреции инсулина здоровой поджелудочной железой.

*Показанием* для терапии инсулиновой помпой служат: лабильное течение СД со склонностью к гипогликемии, феномен «утренней зари», декомпенсированное течение СД на фоне интенсивной инсулинотерапии, беременность.



Инсулиновая помпа  
Paradigm REAL 712



Инсулиновая помпа  
Minimed 508



Инсулиновая помпа REAL-Time

Рис. 22. Инсулиновые помпы

## НЕПРЕРЫВНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

В настоящее время внедряется в практическую деятельность проведение **непрерывного мониторинга уровня глюкозы** крови (НМГ) с помощью CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) – измерение глюкозы не реже, чем каждые 5 мин на протяжении длительного времени (более суток). Результаты могут быть оценены непосредственно измерением глюкозы в крови (при контакте сенсора с кровью) или по уровню глюкозы в межтканевой жидкости.

В 1963 году А. Кадиш (лаборатория Whitehall, США) сконструировал первый прибор, измеряющий глюкозу крови в постоянном режиме. Данный анализатор и ряд других аналогов использовались только в стационарных условиях ввиду большого размера. Первый носимый прибор для НМГ, произведенный компанией Medtronic MiniMed, появился на рынке в 1999 году, и по-

степенно методика НМГ стала доступна для широкой клинической практики.

НМГ позволяет получить объективную информацию о состоянии углеводного обмена, выявить скрытые, бессимптомные гипогликемии, оценить эффективность проводимой терапии, что позволяет провести своевременную коррекцию инсулинотерапии для достижения оптимального метаболического контроля и терапевтических целей в лечении СД. Постоянное мониторирование глюкозы особенно показано беременным женщинам в каждом триместре, при гестационном диабете и СД 1 типа.

Современные устройства для НМГ непрерывно измеряют уровень глюкозы до 7 суток, что дает возможность за этот период установить, каким образом прием пищи, физические нагрузки и лекарственные препараты влияют на уровень гликемии. Многие устройства НМГ имеют функцию подачи звукового сигнала при слишком низком или высоком уровне глюкозы. Сенсор устанавливается специальным устройством в области живота (рис. 23,24,25).

В настоящее время в клинической практике используются 2 разных типа НМГ:

- в «слепом» режиме – профессиональное мониторирование, проводится в основном в условиях стационара (или дневного стационара); пациент не знает о результатах измерения, а по окончании исследования (обычно 6 суток) врач проводит анализ отчета о состоянии углеводного обмена и вариабельности гликемии и проводит коррекцию лечения; в отчете НМГ информация представлена наглядно в виде схем, диаграмм и таблиц (рис. 26);

- в режиме «реального времени» - персональное, применяется как способ самоконтроля в амбулаторной практике.



Рис. 23. Система НМГ у пациента с СД 1 типа



Рис. 24. Элементы системы НМГ: А – сенсор; В – передающее устройство; С – монитор или смартфон

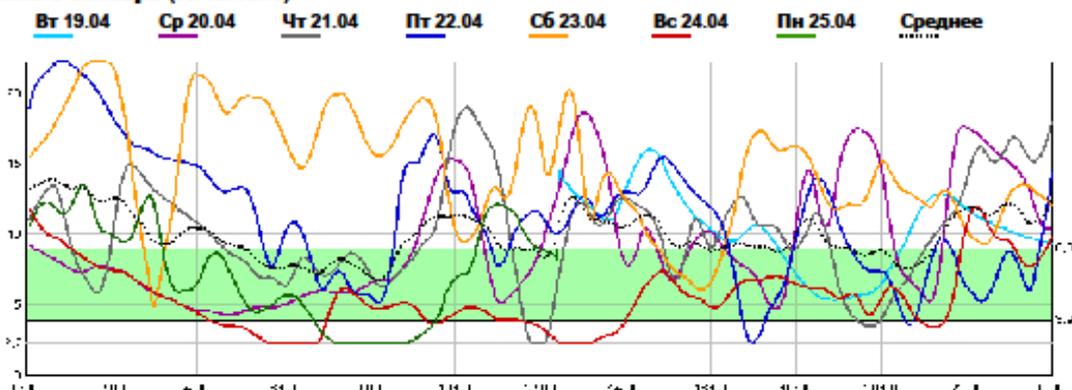


Рис. 25. Этапы установки системы НМГ iPro

(8  
1)  
19.04 - 25.04.2016  
(7 дней)

Записывающее устройство Medtronic iPro2

#3079103

**Данные сенсора (ммоль/л)**


	Вт 19.04	Ср 20.04	Чт 21.04	Пт 22.04	Сб 23.04	Вс 24.04	Пн 25.04	Среднее
# значений сенсора	139	288	288	288	288	288	149	1 728
Наибольший	16,0	18,7	19,0	22,2	22,2	12,0	13,5	22,2
Наименьший	5,3	4,3	2,2	2,2	4,8	2,2	2,2	2,2
Среднее	10,3	9,4	10,2	11,3	14,6	5,5	7,3	10,0
Стандартное отклонение	2,8	4,1	3,7	4,6	4,1	2,3	3,6	4,7
MAD %	12,8	28,1	42,1	12,7	34,2	21,7	0,8	24,4
Корреляция	0,98	0,24	-0,00	0,94	1,00	НИИ	НИИ	0,68
# действительных калибровок	5	5	5	4	3	3	1	26
Назначение		X	X		X	X	X	

X: используйте клиническую оценку      S: без данных сенсора      C: без калибровки ГК

**Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)**

	Вт 19.04	Ср 20.04	Чт 21.04	Пт 22.04	Сб 23.04	Вс 24.04	Пн 25.04	В среднем / всего
# Отклонений	2	5	7	7	2	6	2	31
# Отклонений выше цели	2	5	5	5	2	2	1	22
# Отклонений ниже цели	0	0	2	2	0	4	1	9
ППК выше предела	1,95	1,88	2,11	3,19	5,82	0,13	0,82	2,41
ППК ниже предела	0,00	0,00	0,04	0,03	0,00	0,25	0,32	0,08

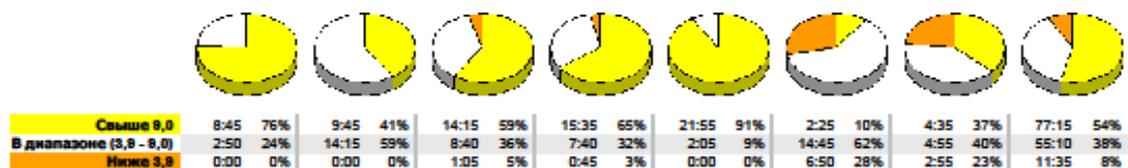
**Распределение по длительности (чч:мм)**


Рис. 26. Непрерывное мониторирование уровня глюкозы (пример отчета)

С 2015 года в клинической практике используется FreeStyle Libre – гибридная технология для самоконтроля глюкозы (глюкометр с элементами НМГ). Прибор передает полученные результаты на считывающее устройство и отображает их только при поднесении к сенсору. На дисплее отображаются данные за 12 часов (рис. 27). Положительным и удобным для пациентов моментом является то, что прибор не нуждается в калибровке (соотнесения результатов с показаниями глюкометра).



Рис. 27. Система FreeStyle Libre (Abbot)

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В медикаментозном лечении СД 2 типа в настоящее время произошло изменение главной парадигмы лечения: от стремления любой ценой достичь идеальной компенсации СД к индивидуализации целей гликемического контроля, к увеличению продолжительности жизни, снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти. В первую очередь препарат (или комбинация) должен отвечать требованиям безопасности при его использовании.

В настоящее время выделяют следующие *группы и классы сахароснижающих препаратов*:

1. Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность:
  - бигуаниды;
  - тиазолидиндионы (глитазоны).
2. Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги):
  - препараты сульфонилмочевины;
  - меглитиниды (глиниды).
3. Препараты инкретинового ряда:
  - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1);
  - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4).
4. Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике:
  - ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз.
5. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (глифлозины).
6. Инсулины.

### **Препараты, снижающие периферическую инсулинорезистентность**

**Бигуаниды. Метформин** (диметилбигуанид) был синтезирован в 1922 году, однако первые клинические исследования были проведены только в 1957 году. В 1960 году аналоги препарата (фенформин и буформин) показали наличие побочного эффекта – развитие лактатацидоза, что послужило причиной ограничения использования бигуанидов как класса. В 90-х годах XX века были проведены крупные исследования, в которых метформин продемонстрировал метаболические и кардиоваскулярные преимущества перед другими классами препаратов, а частота развития лактатацидоза не отличалась от частоты при использовании других пероральных сахароснижающих препаратов.

*Механизм действия (рис. 28):*

- уменьшение повышенной продукции глюкозы печенью (блокирование глюконеогенеза),
- снижение гликогенолиза и повышение синтеза гликогена в печени,
- снижение инсулинорезистентности в мышечной ткани, несколько в меньшей степени – в жировой ткани,
- уменьшение всасывания углеводов в кишечнике (ведет к уменьшению пиков гликемии после еды),
- анорексигенный эффект - периферический, связан с контактом препарата со слизистой оболочкой (ЖКТ),
- положительное влияние на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов (снижение фибриногена, увеличение уровня тканевого активатора плазминогена и снижение ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1)),
- положительное влияние на показатели липидного обмена,
- повышение продукции лактата (путем анаэробного пути утилизации глюкозы).

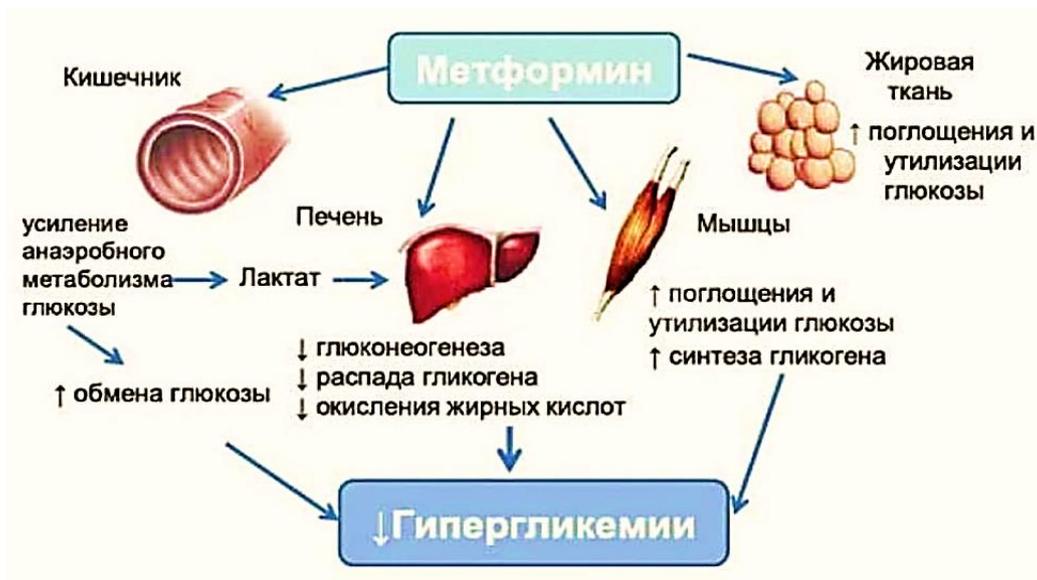


Рис. 28. Механизм действия метформина

При применении метформина в качестве монотерапии потенциал снижения HbA1c составляет 1-2%. Возможно эффективное применения метформина на любом этапе лечения, его следует использовать в комбинации с любыми сахароснижающими препаратами (при отсутствии противопоказаний). Назначение и интенсификация инсулинотерапии не являются показанием к отмене метформина. Напротив, у пациентов с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, использование метформина предупреждает увеличение массы тела и уменьшает потребность в инсулине.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и проведенные позднее исследования продемонстрировали *кардиопротективные эффекты метформина*: снижение риска инфаркта миокарда и смертности.

Метформин элиминируется почками практически полностью в неизменном виде, поэтому необходимо следить за функцией почек при приеме метформина в свете возможности увеличения концентрации лактата. В 2013 году ADA (American Diabetes Association), другие профессиональные организации, в том числе Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) был рекомендован к применению до СКФ 45 мл/мин, а в 2019 году метформин разрешен для использования при СКФ до 30 мл/мин, но с уменьшением дозы (в максимальной дозе 1000 мг/сутки при СКФ 30-44 мл/мин).

Учитывая возможность развития нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленных снижением активности дисахаридаз кишечника, замедлением реабсорбции желчных солей, гиперсекрецией слизистой кишечника и усилением процессов брожения при приеме метформина, необходима адекватная *титрация дозы препарата*. Рекомендуется начинать терапию с 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды, с постепенным увеличением дозы через 5-7 дней при отсутствии побочных явлений со стороны ЖКТ (вздутие живота, боли, учащение стула). Эффективной дозой считается 850-1000 мг 2 раза в сутки, максимально – 2500 мг/сут.

Существует лекарственная форма метформина пролонгированного действия (рис. 29) **Глюкофаж Лонг** (500, 750, 1000), обладающая значительно лучшим профилем переносимости. Это достигается использованием новой технологии диффузионной системы – GelShield Difusion system («гель внутри геля»). После приема таблетка трансформируется в гелеподобную массу, не может проникнуть через привратник из-за увеличенного размера, и действующее вещество - метформин медленно высвобождается из внутреннего слоя. Это обосновывает применение препарата 1 раз в сутки.



Рис. 29. Пролонгированная форма метформина

*Противопоказания* к применению метформина: острый коронарный синдром; заболевания, сопровождающиеся тяжелой гипоксией; печеночная недостаточность; СКФ менее 30 мл/мин (при СКФ 30-44 мл/мин максимальная доза не более 1000 мг/сутки); состояние ацидоза; беременность, лактация, алкоголизм. Обязательно – отмена препарата до и после рентгеноконтрастных процедур (в течение двух суток до и после исследования), при больших оперативных вмешательствах. Имеется риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении.

### **Тиазолидиндионы (глитазоны)**

Препараты этой группы являются синтетическими лигандами PPAR $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, которые преимущественно экспрессируются в ядрах клеток жировой, мышечной ткани, печени, почек, сердца. Глитазоны уменьшают инсулинорезистентность и потенцируют физиологические эффекты эндогенного инсулина путем активации PPAR $\gamma$ -рецепторов, что увеличивает утилизацию глюкозы и свободных жирных кислот жировой и мышечной тканями. Сахароснижающая эффективность класса препаратов - снижение HbA1c на 0,5-1,4%. Вместе с тем глитазоны имеют низкий риск развития гипогликемий при монотерапии.

Однако тиазолидиндионы не получили широкого распространения в терапии СД 2 типа. В ряде метаанализов показано, что терапия *росиглитазоном* ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Крупные исследования RECORD и VADT, в которых оценивалось влияние росиглитазона на сердечно-сосудистые исходы, не выявили повышения сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Тем не менее, в настоящее время росиглитазон находится в списке препаратов с неопределенной сердечно-сосудистой безопасностью.

*Пиоглитазон* в сравнении с росиглитазоном продемонстрировал преимущества профиля сердечно-сосудистой безопасности – снижение макрососудистых осложнений.

К *побочным* класс-эффектам тиазолидиндионов относятся следующие:

- отеки (механизм развития связан с активацией рецепторов PPAR- $\gamma$  в нефронах, задержкой натрия и воды, а также с периферической вазодилатацией, повышением проницаемости сосудов),
- увеличение массы тела (связано в основном с повышением абсорбции натрия и воды),
- повышение риска сердечной недостаточности.

*Противопоказаниями* к приему тиазолидиндионов являются: кетоацидоз; беременность и лактация; острый коронарный синдром (ОКС); заболевания печени; отеки любой этиологии; ХСН; ИБС (при приеме нитратов); а также их назначение в комбинации с инсулином (исключение - подтвержденные случаи выраженной инсулинорезистентности).

### **Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги) Производные сульфонилмочевины**

С 1955 года началось использование препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) I поколения для лечения СД (толбутамида, хлорпропамида и других). В настоящее время препараты I поколения практически не используются. В 1969-1972 г.г. в клиническую практику вошли препараты II генерации – глибенкламид (5мг), гликлазид (80мг), глипизид, гликвидон (они в 50-100 раз активнее в значительно более низких дозах). Глимепирид и гликлазид МВ - (III поколение) применяются с 1995 года.

*Механизм действия ПСМ:* стимуляция секреции инсулина  $\beta$ -клеткой. На поверхности  $\beta$ -клеток в составе АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов находится октамерный комплекс (состоящий из четырех субъединиц SUR1 и четырех субъединиц Kir6.2). АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы в различных тканях различаются по строению регуляторной субъединицы – SUR1 в  $\beta$ -клетках; SUR2A – в кардиомиоцитах, SUR2B – в гладкомышечных клетках.

Препараты сульфонилмочевины (так же, как и глюкоза) взаимодействуют с субъединицей SUR1. При этом  $K^+$ -каналы закрываются, что приводит к деполяризации мембраны и открытию кальциевых каналов. Это стимулирует увеличение тока кальция внутрь клетки и дегрануляцию секреторных инсулиновых гранул (рис. 30). ПСМ снижают HbA1c при монотерапии на 1-2%.

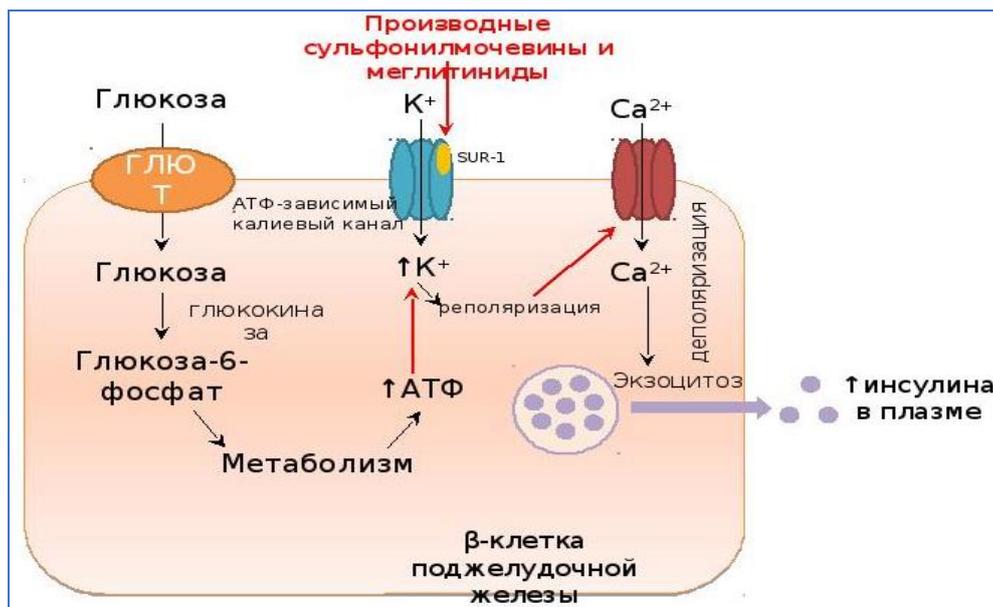


Рис. 30. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины

*Глибенкламид* имеет две формы: немикронизированный (5 мг в таблетке) и микронизированный (1,75 и 3,5 мг) - с быстрой абсорбцией в ЖКТ и высвобождением активного вещества в течение 5 минут. В ряде крупных исследований применение глибенкламида было ассоциировано с большим риском тяжелых гипогликемий и сердечно-сосудистых исходов в сравнении с другими ПСМ. ВОЗ не рекомендует применение глибенкламида у больных СД старше 60 лет и при ХБП с СКФ менее 60 мл/мин. Глибенкламид неселективно блокирует все  $K^+$ -АТФ-каналы, что нарушает защитный процесс ишемического preconditionирования, поэтому обладает значительно меньшим кардиопротективным эффектом в сравнении с гликлазидом МВ и глимепиридом.

В настоящее время используется форма *гликлазида* с модифицируемым высвобождением (МВ), длительность действия – 24 часа. Имеет низкий риск гипогликемий по сравнению с глибенкламидом и более высокую селективность к SUR поджелудочной железы (в 16000 раз) по сравнению с кардиальными SUR. Исследование ADVANCE продемонстрировало эффективность гликлазида МВ, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных событий и развития нефропатии.

Продолжительность действия *глимепирида* также составляет 24 часа. Препарат обладает 100% биодоступностью, стимулирует секрецию инсулина только на прием пищи, имеет невысокий риск гипогликемий и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с глибенкламидом. Описаны внепанкреатические эффекты препарата: повышение периферической утилизации глюкозы, в том числе жировой тканью, блокирова-

ние глюконеогенеза, антиагрегантное и антиатерогенное действие (рис. 31).

*Гликвидон* – ПСМ II поколения, длительность действия – 8-12 часов. Назначение препарата возможно при патологии почек, так как 95% выводится через ЖКТ, хорошо контролирует постпрандиальную гликемию.

К *побочным действиям* ПСМ относят: гипогликемии, прибавку массы тела, повышение сердечно-сосудистого риска (толбутамид и в 2-х исследованиях – глибенкламид).

Противопоказания к приему ПСМ: почечная (исключение – гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон) и печеночная недостаточность, кетоацидоз, беременность и лактация.



Рис. 31. Препараты сульфонилмочевины III поколения

### Меглитиниды (глиниды)

Механизм действия сходен с ПСМ, но глиниды (репаглинид – Новонорм и натеглинид – Старликс) действуют значительно быстрее и короче, что имитирует нормальную секрецию инсулина и позволяет корригировать постпрандиальную гипергликемию. Препараты снижают HbA1c на 0,5-1,5%.

## Инкретины

«Инкретиновый эффект» был впервые описан в 60-х годах XX века, когда в эксперименте в ответ на повышение гликемии, индуцированное пероральным и внутривенным введением глюкозы, было отмечено более выраженное повышение секреции инсулина в случае перорального приема.

В настоящее время установлено, что секреция инсулина в ответ на прием пищи до 60% зависит от «инкретинового эффекта» - повышения глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. В основном «инкретиновый эффект» обусловлен действием пептидных гормонов, секретируемых K- и L-клетками кишечника: это глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), секретируемый L-клетками и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), секретируемый K-клетками. Наиболее изучены эффекты ГПП-1. К ним относится (рис. 32):

- стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина,
- снижение секреции глюкагона,
- замедление моторики ЖКТ и процесса опорожнения желудка после приема пищи,
- позитивные сердечно-сосудистые эффекты: увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока,
- уменьшение АД,
- снижение аппетита (в основе - центральный механизм: влияние на центры насыщения в ядрах гипоталамуса),
- *in vitro* и *in vivo* (на животных моделях) - увеличение массы  $\beta$ -клеток.

Физиологические эффекты осуществляются путем связывания ГПП-1 с ГПП-1-рецепторами, которые находятся в различных органах, в том числе в поджелудочной железе, головном мозге.

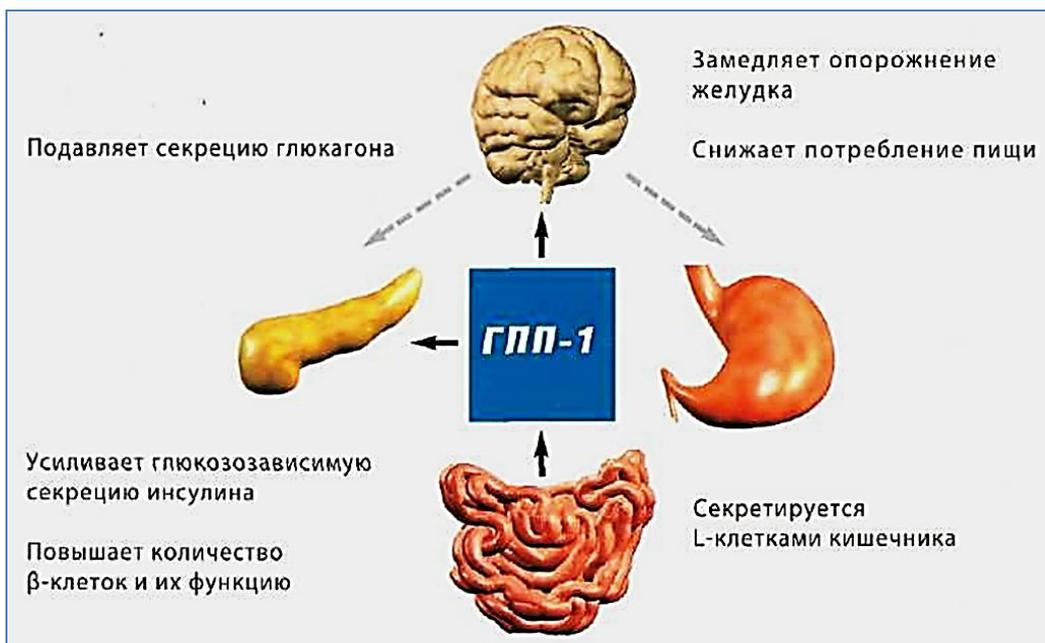


Рис. 32. Эффекты ГПП-1

ГПП-1 быстро разрушается в циркуляторном русле ферментом дипептидилпептидазой-IV (ДПП-4), поэтому период его полужизни составляет 60-90 секунд.

Стимулирующее влияние ГПП-1 на секрецию инсулина значительно зависит от концентрации глюкозы в плазме крови: при гликемии, близкой к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина уменьшается, при повышении гликемии – повышается. При снижении гликемии менее 4,5 ммоль/л ГПП-1 не оказывает стимулирующего влияния. Таким образом, вероятность развития гипогликемии незначительна, так как ГПП-1 повышает секрецию инсулина пропорционально концентрации глюкозы.

Снижение «инкретинового эффекта» у больных СД 2 типа (рис. 33) послужило основанием для создания новых классов препаратов - агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторов фермента ДПП-4 (иДПП-4).

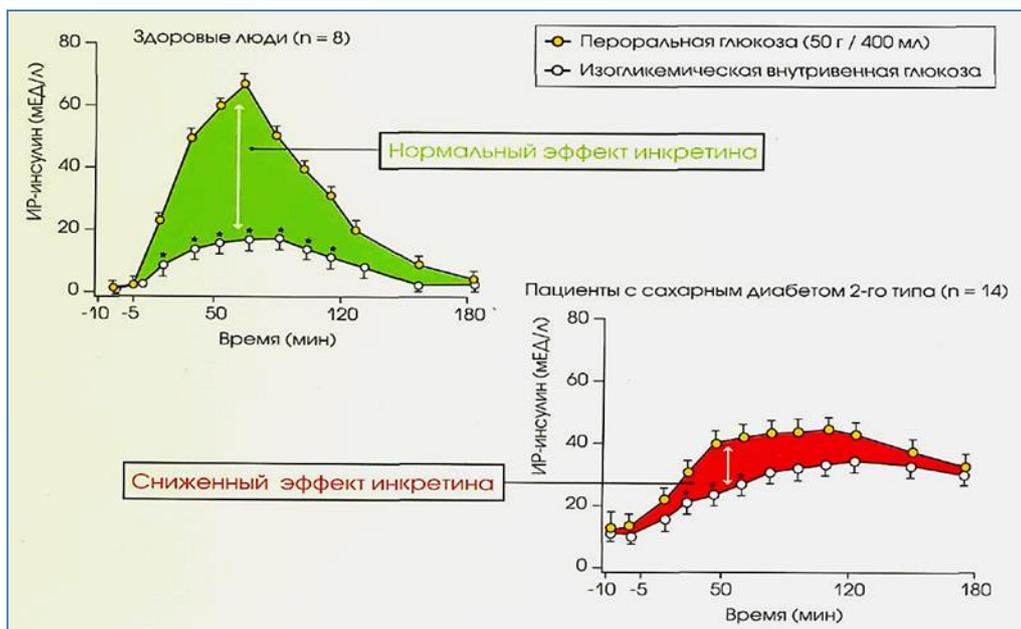


Рис. 33. Снижение инкретинового эффекта при СД 2 типа

К арГПП-1 относится препарат эксенатид (Баета), являющийся синтетическим агонистом ГПП-1 и на 53% идентичный нативному ГПП-1 человека; лираглутид (Виктоза) –аналог ГПП-1, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1; и ликсисенатид (Ликсумия) (рис. 34).

Ликсисенатид – мощный синтетический эксендинподобный агонист рецепторов ГПП-1, защищен от действия ДПП-4, обладает высокоселективным сродством к рецепторам ГПП-1 (в 4 раза выше нативного ГПП-1).

Являясь миметиками и аналогами ГПП-1, препараты группы арГПП-1 имитируют все эффекты эндогенного ГПП-1 человека, снижают HbA1c при монотерапии на 0,8-1,8%, рекомендуются пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (лираглутид имеет доказанные сердечно-сосудистые преимущества) и у больных ХБП в составе комбинированной сахароснижающей терапии.

К недостаткам группы препаратов относят инъекционную форму введения, высокую стоимость, возможный потенциальный риск развития панкреатита (не подтвержден). *Противопоказаны* при кетоацидозе, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности и лактации.



Рис. 34. Агонисты ГПП-1

### Ингибиторы ДПП-4

Класс иДПП-4 представлен большим количеством пероральных препаратов: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиз), линаглиптин (Тражента), алоглиптин (Випидия) и другими (рис. 35).

Монотерапия иДПП-4 возможна при непереносимости или наличии противопоказаний к приему метформина (особенно для пожилых пациентов старше 70 лет). Снижают HbA1c при монотерапии на 0,5-1,0%, имеют низкий риск развития гипогликемических состояний, не влияют на массу тела, снижают вариабельность гликемии.

Требует осторожности прием данных препаратов у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе. Разрешены к применению на всех стадиях ХБП (со снижением дозы), исключение – линаглиптин (без уменьшения дозы), с осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме линаглиптина, саксаглиптина), ХСН.



Рис. 35. Ингибиторы ДПП-4

### Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в ЖКТ. Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз

Препараты конкурентно ингибируют ферменты ЖКТ, принимающие участие в расщеплении и всасывании углеводов. Класс представлен двумя препаратами – акарбоза и миглитол. В России применяется только **акарбоза (Глюкобай)**. Это псевдотетрасахарид, сходный по структуре с пищевыми углеводами. Конкурентно ингибирует ферменты кишечника, участвующие в расщеплении дисахаридов, так как имеет высокую аффинность к активным центрам этих ферментов. Это замедляет расщепление и всасывание углеводов в тонком кишечнике и, соответственно, уменьшает уровень постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Нерасщепленные углеводы поступают в толстый кишечник и провоцируют развитие побочных эффектов (вздутие живота, метеоризм), которые обычно уменьшаются через 2-3 мес. от начала терапии. Лечение следует начинать с небольшой дозы (50 мг/сут. с постепенным увеличением до 300 мг/сут на 3 приема). Показанием к применению акарбозы является впервые выявленный СД 2 типа при наличии противопоказаний к метформину. Снижают HbA1c при монотерапии на 0,5-0,8%, не влияют на массу тела, имеют низкий риск гипогликемий. Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ.

## Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (глифлозины)

В настоящее время известно, что повышение реабсорбции глюкозы в почке является одним из патогенетических механизмов СД 2 типа: при СД 2 типа повышается активность натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), расположенного в проксимальном почечном канальце и почечный порог для глюкозы (рис. 36).

Представители относительно нового класса препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, иНГЛТ-2) ингибируют SGLT-2, уменьшают реабсорбцию натрия и глюкозы, индуцируют развитие глюкозурии и снижают почечный порог глюкозы. Это приводит к экскреции 60-90 г глюкозы в сутки (240-360 ккал) и потере жидкости (около 375 мл). Эффект глифлозинов не зависит от дисфункции  $\beta$ -клетки и инсулинорезистентности, но зависит от почечной функции. Прием препаратов приводит к снижению массы тела, АД, уровня мочевой кислоты, альбуминурии и сопровождается низким риском гипогликемических состояний.

В крупных исследованиях показано снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, нефропротективный эффект и эффективность в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска (DECLARE, EMPA REG OUTCOME).

В настоящее время в России зарегистрированы: дапаглифлозин (Форсига), эмпаглифлозин (Джардинс), канаглифлозин (Инвокана) (рис. 37).

*Возможные побочные эффекты.* Глюкозурия способствует созданию благоприятной среды для размножения микрофлоры и повышает риск инфекции мочевыводящих путей и генитального кандидоза. У пожилых людей, получающих диуретики, возможно развитие гиповолемии. Отмечены случаи развития кетоацидоза, при приеме канаглифлозина – риск переломов и ампутаций нижних конечностей.

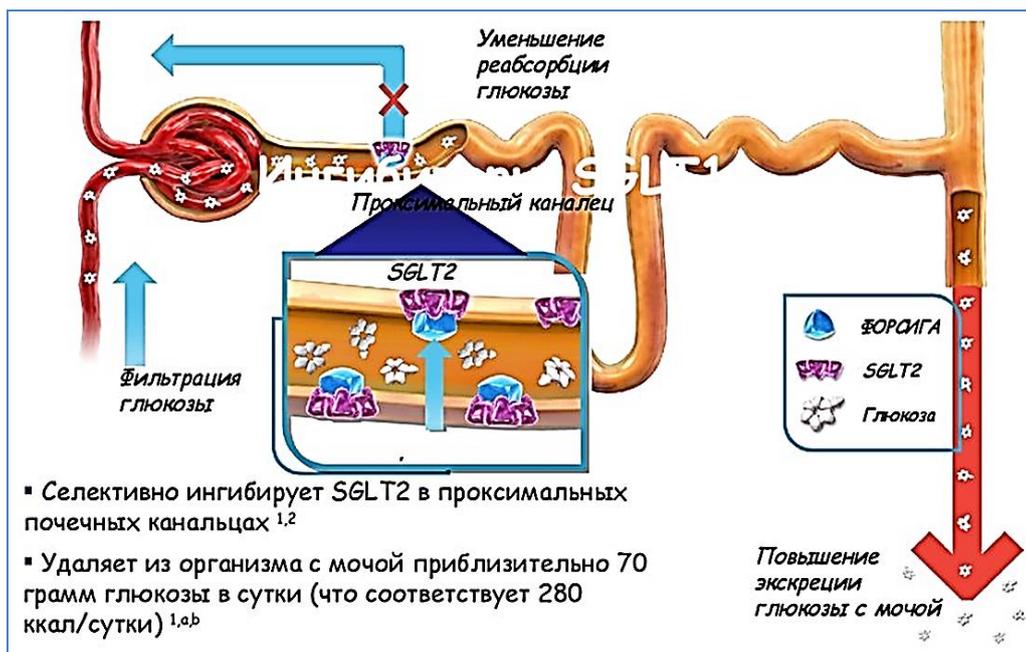


Рис. 36. Механизм действия иНГЛТ-2 (по Bailey C.J., Day C. Br., 2010)



Рис. 37. Ингибиторы НГЛТ-2

Противопоказаны при снижении СКФ менее 45 мл/мин, требуется осторожность в пожилом возрасте, при хронических урогенитальных инфекциях, приеме диуретиков.

## Инсулин гларгин + ликсисенатид (Соликва СолоСтар)

Соликва СолоСтар – комбинированный препарат, состоящий из аналога инсулина длительного действия (гларгин) и арГПП-1 (ликсисенатид) (рис. 38). При исследовании эффективности препарата снижение HbA1c через 30 недель лечения составило 1,6%, ГКН – на 3,46 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 5,68 ммоль/л, массы тела – на 0,3 кг.

Препарат выпускается в двух дозах – разных по дизайну шприцах-ручках:

- Шприц-ручка 10-40 – 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл (в 1 ЕД препарата содержится 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида);
- Шприц-ручка 30-60 – 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл (в 1 ЕД препарата содержится 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида).



Начальная доза и тип шприц-ручки	Предшествующее лечение			
	Пероральные гипогликемические препараты (пациенты, не получавшие инсулин)	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* < 20 ЕД	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* ≥ 20 ЕД – < 30 ЕД	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)* ≥ 30 ЕД – ≤ 60 ЕД
Шприц-ручка Соликва СолоСтар® (10-40)	10 единиц препарата (10 ЕД инсулина гларгин / 5 мкг ликсисенатида)	20 единиц препарата (20 ЕД инсулина гларгин / 10 мкг ликсисенатида)		
Шприц-ручка Соликва СолоСтар® (30-60)			30 единиц препарата (30 ЕД инсулина гларгин / 10 мкг ликсисенатида)	

Рис. 38. Комбинированный препарат Соликва СолоСтар (инсулин гларгин + ликсисенатид). Титрация дозы.

Максимальная суточная доза препарата – 60 ЕД (60 ЕД инсулина гларгин и 20 мкг лисисенатида). Препарат вводится 1 раз в сутки в течение 1 часа перед любым приемом пищи.

Таблица 12

## Характеристика сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России, дозы (мг)	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/сутки)	Длительность действия (часы)
ПСМ	Глибенкламид микронизированный	<b>Манинил</b> 1,75 Манинил 3,5 (3,5)	1,75– 14	1–2	16 – 24
	Глибенкламид немикронизированный	<b>Манинил 5</b> <b>Глибенкламид</b> (5)	2,5– 20	1–2	16 – 24
	Гликлазид	Глидиаб (80) Диабетон (80)	80 – 320	1–2	16 – 24
	Гликлазид с модифицированным высвобождением	<b>Диабетон</b> <b>МВ</b> (30; 60) Глидиаб МВ (30) Гликлазид МВ (30; 60)	30 – 120	1	24
	Глимепирид	<b>Амарил</b> (1; 2; 3; 4) Глемаз (2; 4)	1–6	1	24
	Гликвидон	<b>Глюренорм</b> (30)	30 – 180	1–3	8–12
Глиниды (меглитиниды)	Репаглинид	НовоНорм (0,5; 1; 2)	0,5– 16	3–4	3–4
	Натеглинид	Старликс (60; 120; 180)	120– 480	3–4	3–4

Бигуаниды	Метформин	<b>Сиофор</b> (500, 850, 1000) <b>Глюкофаж</b> (500, 850, 1000) Форметин (500; 850; 1000) Формин Плива (850; 1000) Ланжерин (500; 850; 1000)	500– 3000	1 –3	8 –12
	Метформин пролонгированного действия	<b>Глюкофаж лонг</b> (500; 750; 1000) Метформин Лонг (850; 1000)	500– 2550	1 –2	12 – 24
Тиазолидиндионы (глитазон)	Пиоглитазон	Пиоглит (15; 30) <b>Актос</b> (15; 30)	15 – 45	1	16 – 24
арГПП-1	Эксенатид	<b>Баета</b> (5,10 мкг), для п/к инъекций	10 – 20 мкг	2	12
	Эксенатид пролонгированного действия	Баета Лонг (2,0) для п/кинъекций	–	1 раз в неделю	168
	Лираглютид	<b>Виктоза</b> (0,6; 1,2; 1,8), для п/к инъекций	0,6– 1,8	1	24
	Ликсисенатид	Ликсумия (10; 20 мкг) для п/к инъекций	10 – 20 мкг	1	24
	Дулаглютид	Трулисити (0,75; 1,5) для п/к инъекций	–	1 раз в неделю	168
	Семаглутид	Оземпик		1 раз	168

	тид	(0,25; 0,5; 1,0) для п/к инъекций		в неделю	
иДПП-4	Ситаглиптин	<b>Янувия</b> (25; 50; 100) Кселевия (100)	25 – 100	1	24
	Вилдаглиптин	<b>Галвус</b> (50)	50 – 100	1 –2	16 – 24
	Саксаглиптин	Онглиза (2,5; 5)	2,5–5	1	24
	Линаглиптин	<b>Тражента</b> (5)	5	1	24
	Алоглиптин	Випидия (12,5; 25)	12,5– 25	1	24
	Гозоглиптин	Сатерекс (20; 30)	20 – 30	1	24
Ингибиторы α-глюкозидаз	Акарбоза	<b>Глюкобай</b> (50; 100)	150– 300	3	6 –8
иНГЛТ-2 (глифлозины)	Дапаглифло-зин	<b>Форсига</b> (5; 10)	5 –10	1	24
	Эмпаглифло-зин	<b>Джардинс</b> (10; 25)	10 – 25	1	24
	Канаглифло-зин	Инвокана (100; 300)	100– 300	1	24
	Ипраглифло-зин	Суглат (50)	50- 100	1	24
	Эртуглифло-зин	Стиглатра (5; 15)	5-15	1	24
Комбинированные препараты	Глибенкламид + метформин	ГлибOMET (2,5/400) Глюкованс (2,5/500; 5/500)	–	1 –2	16 – 24
	Глимепирид+ метформин	Амарил М (1/250; 2/500)	–	1 –2	24
	Вилдаглиптин + метформин	Галвус Мет (50/500; 50/850; 50/1000)	–	1 –2	16 – 24

Ситаглип-тин + метформин	Янумет (50/500; 50/850; 50/1000)	–	1 –2	24
Сакса-глип-тин + метформин пролонгированного действия	Комбоглиз Пролонг (2,5/1000; 5/500; 5/1000)	–	1	24
Линаглиптин + метформин	Джентадуэто (2,5/500; 2,5/850; 2,5/1000)	–	1	24
Алоглип-тин + метформин	Випдомет (12,5/500; 12,5/1000)	–	2	24
Эмпа-глифло-зин + метформин	Синджарди (5/500; 5/850; 5/1000; 12,5/500; 12,5/850; 12,5/1000)	–	2	24
Дапаглиф-ло-зин + метформин пролонгированного действия	Сигдуолонг (5/1000; 10/1000)	–	1	24
Линаглиптин + эмпаглифло-зин	Гликамби (5/10; 5/25)	–	1	24
Инсулин деглудек + лираглутид	Сультофай (50ЕД/1,8мг) для п/к инъекций	–	1	24
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва (100 ЕД/33мкг; 100 ЕД/50мкг) для п/к инъекций	–	1	24

### Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа

Таблица 13

**Перечень инсулинов, рекомендуемых к применению у больных сахарным диабетом 2 типа**

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин <b>лизпро</b>	<b>Хумалог</b>	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
	Инсулин <b>аспарт</b>	<b>Новорапид</b>			
	Инсулин <b>глулизин</b>	<b>Апидра</b>			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	<b>Актрапид НМ</b> <b>Хумулин Регуляр</b> <b>Инсуман Рапид</b> Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Биосулин Р	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	<b>Протафан НМ</b> <b>Хумулин НПХ</b> <b>Инсуман Базал</b> Генсулин Н Ринсулин НПХ Росинсулин С Биосулин Н	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин <b>гларгин</b> , 100 ЕД/мл Инсулин <b>гларгин</b> , 300 ЕД/мл Инсулин	<b>Лантус</b> <b>Туджео</b> <b>Левемир</b>	через 1–2 ч	не выражены	до 29 ч до 36 ч до

	<b>детемир</b>				24 ч
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин <b>дегludeк</b>	<b>Тресиба</b>	через 30–90 мин	отсутствует	более 42 ч
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	<b>Хумулин М3</b> Инсуман Комб 25 ГТ Биосулин 30/70 Генсулин М30 Росинсулин М микс 30/70 Хумодар К25	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т. е. в смеси они действуют отдельно		
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протамирированных аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин лизпро двухфазный	<b>Хумалог Микс 25</b> <b>Хумалог Микс 50</b>	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т. е. в смеси они действуют отдельно		
	Инсулин аспарт двухфазный	<b>НовоМикс 30</b>			
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов	Инсулин дегludeк + инсулин аспарт в соотношении 70/30	<b>Райзодег</b>	В комбинации компоненты действуют отдельно		

инсулина ультракороткого действия			
---	--	--	--

В настоящее время при СД 2 типа широко применяются **двухфазные препараты инсулина** (*готовые смеси инсулина*). Они содержат комбинации препаратов короткого и пролонгированного действия в фиксированной пропорции. Базис-болюсный режим не может быть рекомендован всем больным СД 2 типа, нуждающимся в инсулинотерапии, так как предполагает большое количество инъекций, частый самоконтроль и участие в управлении процессом лечения, что достаточно сложно для некоторых пациентов. Двухфазные инсулины используются в основном для лечения больных СД 2 типа.

**НовоМикс 30** (NovoNordisk, Дания) состоит из двух компонентов – биосинтетического аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (30%) и протаминизированного инсулина аспарт средней продолжительности (70%), позволяет контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию, имеет простой алгоритм титрации, может вводиться 1-3 раза в сутки.

**Райзодег** (Ново Нордикс, Дания), **инсулин деглудек/инсулин аспарт** является первым комбинированным препаратом двух аналогов инсулина: деглудек - аналог инсулина сверхдлительного действия (70%) и аспарт - аналог инсулина ультракороткого действия (30%).

При нейтральном рН в растворе базальный (деглудек) и болюсный (аспарт) компоненты не взаимодействуют между собой и не оказывают влияния на фармакодинамический профиль друг друга. При подкожном введении аспарт быстро диссоциирует на мономеры, которые быстро поступают в кровь, а цепочки мультигексамеров инсулина деглудек образуют депо в подкожно-жировой клетчатке. Мультигексамеры медленно диссоциируют и всасываются в кровоток, что способствует длительному действию базального компонента (рис. 39).

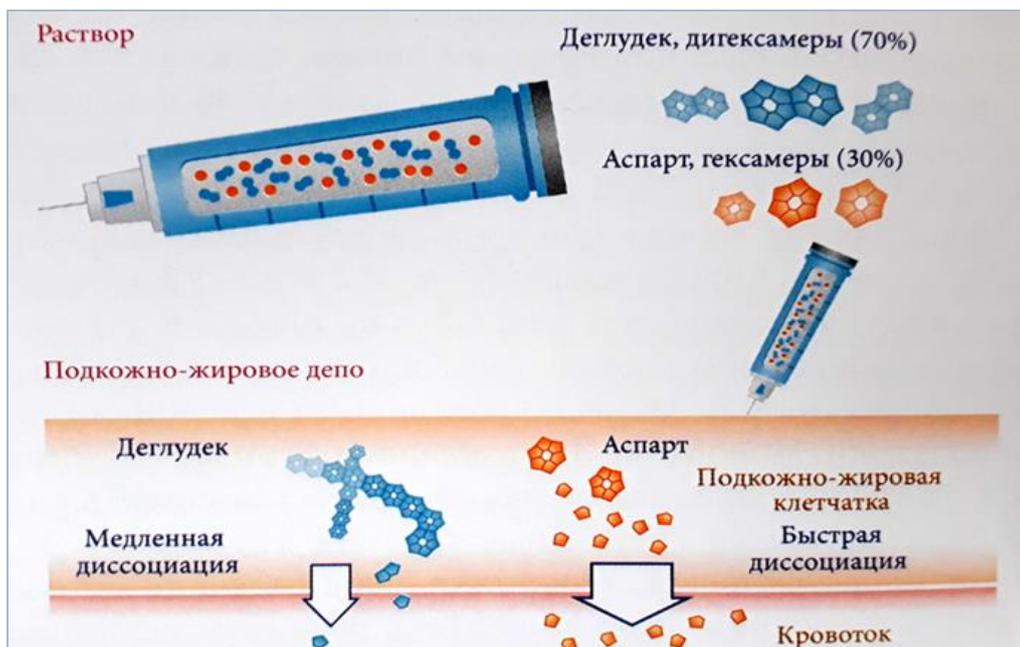


Рис. 39. Механизм действия препарата Райзодег (инсулина деглудек/инсулина аспарт) (по I. Jonassen, 2010)

### Показания для начала инсулинотерапии при СД 2 типа

- при впервые выявленном СД 2 типа – если уровень HbA<sub>1c</sub> превышает индивидуальный целевой уровень более, чем на 2,5%, и выражена клиническая декомпенсация (возможно временное назначение инсулинотерапии);
- при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов (заболевания печени и почек, беременность и др.);
- при оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, с развитием декомпенсации углеводного обмена (возможно временное назначение инсулина);
- при кетоацидозе.

## Стратификация терапевтической тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте

При старте медикаментозной терапии тактика лечения зависит от исходного показателя HbA1c пациента и уровня его превышения целевого показателя гликемического контроля (рис. 40).

I. В ситуации, когда исходный показатель *HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень HbA1c менее, чем на 1,0 %*, то назначается монотерапия (1 препарат). «Золотым стандартом» по-прежнему в настоящее время пока считается метформин (при отсутствии противопоказаний).

При наличии противопоказаний или непереносимости метформина могут быть назначены сахароснижающие препараты других классов с учетом рекомендаций по персонализации выбора. Более предпочтительны препараты с низким риском развития гипогликемических состояний (идПП-4, арГПП-1, иНГГТ-2, ТЗД, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз). При их непереносимости или наличии противопоказаний к их приему возможно назначение альтернативных классов препаратов (ПСМ, глиниды).

Если HbA1c в течение 6-ти месяцев лечения снижается на **0,5%** и более, назначенная терапия считается эффективной. Если цель не достигнута и/или темп снижения HbA1c менее 0,5%, назначается комбинированная терапия из 2-х сахароснижающих препаратов (с учетом рациональности комбинаций и доказанных преимуществ определенных классов препаратов в разных терапевтических ситуациях). Следующий шаг в интенсификации терапии – назначение комбинации из 3-х препаратов с учетом указанных принципов.

II. Если исходный показатель *HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень HbA1c 1,0 – 2,5%*, на старте назначается комбинированная терапия из 2-х сахароснижающих препаратов (с разным патогенетическим механизмом). Так же, как и в 1-м случае, желательно использовать препараты с низким риском развития гипогликемических состояний, учитывать рациональность комбинаций и преимущества классов препаратов.

Терапия считается эффективной в случае снижения HbA1c на **1,0%** и более от исходного в течение 6 месяцев лечения. При неэффективности принимаемой терапии назначается комбинированная терапия из 3-х сахароснижающих препаратов, далее – если цель не достигнута, рекомендуется комбинация с инсулином.

III. Когда исходный показатель *HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более, чем на 2,5%*, на старте для уменьшения глюкозотоксичности назначается инсулинотерапия или комбинация инсу-

лина с пероральными сахароснижающими препаратами. В последующем можно рассмотреть вопрос об отмене инсулина.

При отсутствии выраженной клинической симптоматики СД в данной ситуации возможен старт без назначения инсулинотерапии с комбинации 2-3-х препаратов. ПСМ могут быть наиболее эффективны.

Терапия считается эффективной в случае снижения HbA1c на **1,5%** и более от исходного в течение 6 месяцев лечения. При отсутствии указанного темпа снижения проводится интенсификация инсулинотерапии (назначение к базальному болюсного компонента или (реже) – к болюсному базального). У пациентов, получающих инсулин, можно продолжить интенсификацию и посредством назначения ПССП (с учетом рационального комбинирования).

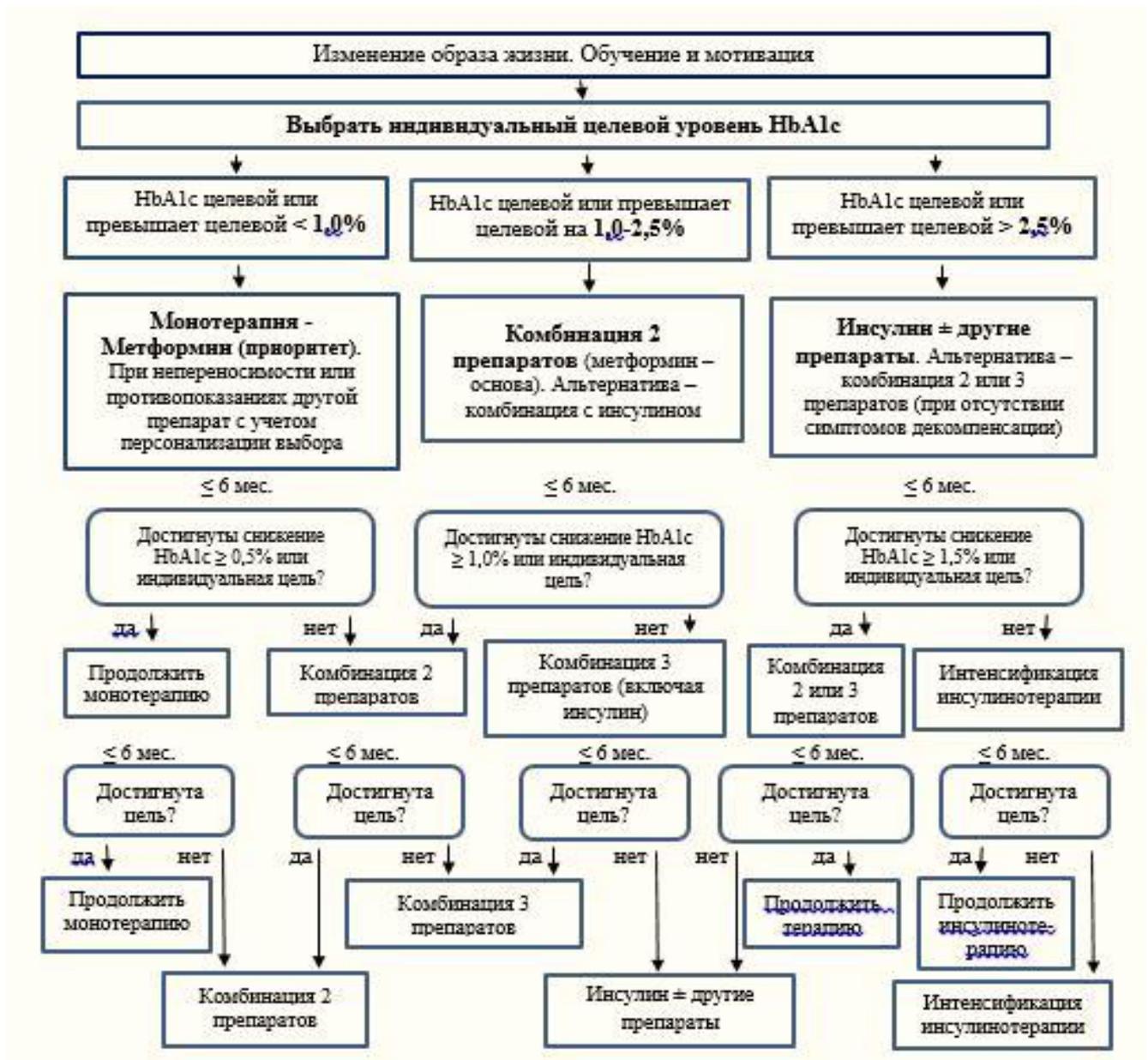


Рис. 40. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c в дебюте СД 2 типа (Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019)

## БАРИАТРИЧЕСКАЯ (МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ) ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В последние десятилетия во всем мире все более широкое распространение получает бариатрическая хирургия. У больных СД целью метаболической (бариатрической) хирургии является не только уменьшение массы тела, но и улучшение показателей углеводного обмена (возможно достижение ремиссии СД 2 типа) и липидного обмена. Применяются: внутрипросветные (эндоскопические) процедуры, рестриктивные (гастроограничительные), мальабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные операции (рис. 41).



Рис. 41. Виды бариатрических процедур и операций

В настоящее время у взрослых пациентов с СД 2 типа проведение бариатрических процедур и операций можно рекомендовать при ИМТ больного  $35 \text{ кг/м}^2$  и более, если пациент не достигает контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения. Но можно рассмотреть вопрос об оперативном лечении в аналогичной ситуации и у лиц с ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более.

Противопоказания для метаболической хирургии в общей популяции больных с ожирением: онкологические заболевания с ремиссией менее 5 лет; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; психические заболевания: тяжелая депрессия, психоз, злоупотребление психоактивными веществами; ХСН (ФК III-IV); печеночная, почечная недостаточность; беременность.

Специфические противопоказания при планировании бариатрических операций у пациентов с СД и ожирением: симптоматический СД; повышенный титр АТ к GADA, тирозинфосфатазе, инсулину,  $\beta$ -

клеткам; уровень С-пептида менее 1 нг/мл или отсутствие его повышения при проведении ПГТТ.

После проведения метаболической операции у больного СД 2 типа как правило происходит улучшение показателей углеводного и липидного обмена, возможно и развитие ремиссии СД 2 типа (частичной, полной или длительной).

При возникновении гипогликемий рекомендуется коррекция сахароснижающей терапии. Рекомендуется использовать препараты с низким риском гипогликемий.

Учитывая риск развития метаболических нарушений после шунтирующих операций, все пациенты пожизненно должны находиться под наблюдением с определением статуса усвоения макро- и микронутриентов и пожизненной нутритивной поддержкой - белок (не менее 60 г в сутки), поливитамины (включая А, D, Е, К, В1, В12), коррекция дефицита микроэлементов (железа, кальция, цинка, меди, селена, фолиевой кислоты).

## **ГРУППЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

СД 2 типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), объединяемые термином «предиабет». По мнению экспертов IDF, в настоящее время более 352 млн человек в мире имеют предиабет, а к 2035 году число лиц только с НТГ увеличится до 471 млн человек (около 8% взрослого населения).

Для успешного предупреждения развития СД 2 типа и профилактики сердечно-сосудистой смертности необходимо выявление лиц с наиболее высоким риском СД, определение целевой группы и проведение профилактических мероприятий.

**К факторам риска** развития СД 2 типа относятся:

- возраст  $\geq 45$  лет;
- ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;
- семейный анамнез СД (родители или сибсы больны СД 2 типа);
- НТГ и/или НГН в анамнезе;
- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- низкая физическая активность;
- артериальная гипертензия;
- ХС ЛПВП  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- синдром поликистозных яичников.

К профилактическим мероприятиям относят: выявление групп риска, изменение образа жизни (снижение массы тела и регулярную физическую активность) и применение медикаментозной терапии.

В настоящее время при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни у лиц с предиабетом, особенно моложе 60 лет, с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, имеющих очень высокий риск развития СД, рекомендуется прием Метформина - 500-850 мг 2 раза в день (при отсутствии противопоказаний). Длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально.

## **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ШКОЛЕ ДИАБЕТА**

В 1998 г. экспертами ВОЗ терапевтическое обучение было названо важнейшим элементом лечения большого числа хронических заболеваний, в первую очередь СД. Была подчеркнута важность длительного обучения пациентов для безопасного достижения долгосрочных терапевтических целей.

В настоящее время основополагающим принципом многофакторного, безопасного и эффективного управления СД является «пациент-ориентированный» подход, при котором больной наравне с врачом (эндокринологом, диетологом, окулистом, неврологом), психологом, средним медицинским работником становится полноправным участником лечебного процесса.

Целями обучения больных СД являются: возможность овладеть знаниями и умениями, позволяющими оптимально управлять своей жизнью с заболеванием; обучение «самопомощи» и психологическая поддержка, помощь больным и их семьям в лучшей кооперации с медицинскими работниками и улучшение качества жизни.

В ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на кафедре факультетской терапии на базе эндокринологического отделения Областной клинической больницы г. Рязани используются как групповые, так и индивидуальные занятия (рис. 42, 43).

Внедрены структурированные программы обучения больных по основам развития СД и его осложнений, правильному питанию, рациональной физической нагрузке, навыкам самоконтроля гликемии, по проведению инсулинотерапии, профилактике острых и хронических осложнений СД.



Рис. 42. Проведение занятия Школы диабета



Рис. 43. Проверка навыков самоконтроля

На занятиях используются специальные интерактивные карты, выполненные в виде настольной игры. Они применяются в групповых занятиях при обучении пациентов принципам питания и инсулинотерапии при СД, планированию физической активности, в доступной форме излагают патогенетические и клинические особенности СД 2 типа, затрагивают психологические аспекты жизни с СД и другие (рис. 44).



Рис. 44. Наглядное пособие «Питание при сахарном диабете»

В настоящее время все более широкое применение находит использование телекоммуникационных систем в лечении и обучении пациентов. На специально разработанных для интернет-обучения и дистанционной поддержки сайтах пациенты имеют свою «страничку» на портале (или личный кабинет), куда заносят данные самоконтроля гликемии, информацию о приемах пищи, препаратах и их дозах, эпизодах гипо- и гипергликемии, показателях массы тела, АД. Это дает возможность общения с пациентом в режиме реального времени, получения «обратной связи» и быстрой коррекции медикаментозной и диетотерапии. После анализа информации врач отправляет пациенту сообщение с комментариями и ответами на интересующие вопросы, рекомендует методическую литературу (рис. 45).

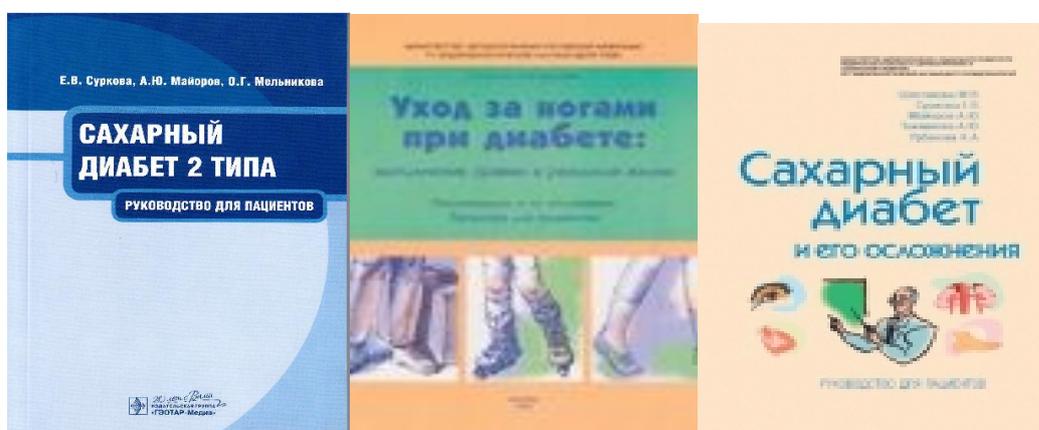


Рис. 45. Методическая литература, используемая на занятиях в Школе диабета