

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.3.005>



Сачек М.М.¹, Кожанова И.Н.², Романова И.С.², Чак Т.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Сахарный диабет II типа: возможности и доступность фармакотерапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сачек М.М. – концепция статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Романова И.С. – обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных, редактирование; Кожанова И.Н. – обзор публикаций по теме статьи, формирование основного текста, обсуждение данных; Чак Т.А. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Подана: 14.05.2022

Принята: 08.06.2022

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

В публикации проведен обзор современных возможностей фармакотерапии пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа. Выполнен анализ нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи данной категории пациентов в Республике Беларусь, а также ограничительных перечней, определяющих обеспечение лекарственными средствами за счет бюджетных средств пациентов в стационарных условиях (Республиканский формуляр лекарственных средств) и пациентов льготных категорий в амбулаторных условиях (Перечень основных лекарственных средств).

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, сахароснижающие препараты, Регистр сахарного диабета

Sachek M.¹, Kozhanova I.², Romanova I.², Chak T.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Health Economics, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Type II Diabetes Mellitus: Opportunities and Availability of Pharmacotherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sachek M. – the concept of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Romanova I. – review of publications on the topic of the article, discussion of data, editing; Kozhanova I. – review of publications on the topic of the article, formation of the main text, discussion of data; Chak T. – review of publications on the topic of the article, editing.

Submitted: 14.05.2022

Accepted: 08.06.2022

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

The publication provides an overview of modern possibilities of pharmacotherapy. The main focus is on the treatment of patients with diabetes mellitus type II. The analysis of normative documents regulating the provision of medical care to this category of patients in the Republic of Belarus was carried out. Also, restrictive lists that determine the provision of medicines at the expense of budgetary funds to patients in inpatient settings (Republican Medicines Formulary) and beneficiary patients on an outpatient basis (Essential Medicines List) were analyzed.

Keywords: type II diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, Diabetes Registry

Социальная значимость сахарного диабета (СД) в современном мире велика. Количество людей, больных диабетом, ежегодно увеличивается на 1 млн, и, по прогнозам, к 2025 году средняя распространенность СД в мире увеличится до 7,3%, а абсолютное количество людей, страдающих СД, возрастет до 380 млн, к 2030 году – до 439 млн человек [1, 2]. В настоящее время лидерами по количеству страдающих данным заболеванием являются Индия (40,9 млн), Китай (39,8 млн) и США (19,2 млн). За ними следуют Россия, Германия, Япония, Пакистан, Бразилия.

СД II типа является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и развития почечной патологии [3]. Среди лиц, страдающих СД, очень высока распространенность поражения мозга, глаз, заболеваний периферических сосудов, нейропатий, а следовательно, и их тяжелых осложнений (в частности, оперативных вмешательств – ампутаций). Так, у пациентов с СД риск заболевания сердца в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, и во столько же раз выше риск развития инсульта. У 67% страдающих СД отмечается повышение уровня артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт. ст. и требуется прием антигипертензивных препаратов. Уже на ранних этапах диагностики СД II типа у 7% пациентов отмечают наличие микроальбуминурии – предиктора почечной недостаточности [4].

В Республике Беларусь с 2006 года начал функционировать Регистр сахарного диабета (Регистр). Основным результатом его работы является наличие обширной

персонифицированной информации практически обо всех пациентах с сахарным диабетом Беларуси. Эту информацию легко анализировать по определенным признакам: пол, возраст, место жительства, тип диабета, дата постановки на учет, наличие и время выявления каждого из острых и хронических осложнений сахарного диабета, лабораторные показатели и т. д. Регистр содержит информацию обо всех умерших пациентах с диабетом, включая причину смерти. Таким образом, существует реальная возможность многофакторного анализа информации [5]. Согласно данным Регистра, первичная заболеваемость СД II типа в Республике Беларусь составила в 2021 году 305,98 человека на 100 тыс. населения, а общее количество пациентов – 363 774 человека. Возможности Регистра позволяют не только собирать эпидемиологические данные, но также отслеживать эффективность проводимой терапии, используя в качестве критерия достигнутый уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %), общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), вероятность развития осложнений СД. Так, в 2021 году 21,2% пациентов с СД II типа удерживали уровень HbA_{1c} ниже 6,5%, у 57,2% уровень HbA_{1c} находился в диапазоне от 6,6 до 8,0%, и 21,5% пациентов отмечали уровень HbA_{1c} выше 8,1%. Диабетическая ретинопатия встречается у 9,65 пациента с СД II типа из 100, диабетическая нефропатия – у 6,44 из 100 пациентов. Всего в 2021 году у 9938 пациентов была зафиксирована ХБП 3–5-й степени, из них у 88% – ХБП 3-й степени. Заместительную почечную терапию получали 146 пациентов [6].

Поскольку СД II типа – это прежде всего нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее, то лечение включает диетотерапию, адекватную физическую активность, сахароснижающие препараты (ССП). Большое значение имеют обучение пациентов и самоконтроль симптомов заболевания. В настоящее время для медикаментозного лечения СД II типа в мировой практике используют 9 групп ССП [7]:

- средства, влияющие на инсулинорезистентность: 1) бигуаниды (метформин, метформин с пролонгированным высвобождением); 2) тиазолидиндионы (пиоглитазон);
- средства, стимулирующие секрецию инсулина: 3) препараты сульфонилмочевины (гликлазид, гликлазид с модифицированным высвобождением, глимепирид, гликвидон, глипизид, глипизид GITS, глибенкламид микронизированный, глибенкламид немикронизированный); 4) глиниды (репаглинид);
- средства с инкретиновой активностью: 5) ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин); 6) агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – аргПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид);
- средства, блокирующие всасывание глюкозы: 7) ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза);
- средства, снижающие реабсорбцию глюкозы в почках: 8) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – глифлозины (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин);
- инсулины: 9) инсулин.

Кроме монопрепаратов производители лекарственных средств предлагают значительное количество устойчивых комбинаций: глибенкламид + метформин, гликлазид + метформин, глимепирид + метформин, вилдаглиптин + метформин, ситаглиптин + метформин, саксаглиптин + метформин, алоглиптин + метформин, эмпаглифлозин + метформин, дапаглифлозин + метформин, линаглиптин + эмпаглифлозин, саксаглиптин + дапаглифлозин, алоглиптин + пиоглитазон, инсулин деглудек + лираглутид (для п/к введения), инсулин гларгин + ликсисенатид (для п/к введения). Принципиальная рациональность сочетания групп ССП представлена в табл. 1.

Отдельного внимания требует выбор ССП для пациентов с ХБП (табл. 2).

Каждая из представленных выше групп препаратов имеет свои преимущества и недостатки. Выбор конкретного ЛП либо комбинации нескольких препаратов зависит от исходного значения HbA1c, индивидуальных целей лечения, наличия сопутствующей патологии, осложнений и т. д., но приоритетным направлением в лечении СД II типа является назначение прежде всего эффективных и безопасных ЛС, в том числе с минимальным риском гипогликемии. Следует обратить внимание на быстрое обновление информации в диабетологии (международные рекомендации пересматриваются и обновляются ежегодно) и изменение подходов к ведению пациентов. Так, в 2022 году группа экспертов Американской диабетической ассоциации (ADA) проанализировала результаты последних исследований и внесла поправки в несколько ключевых положений в стандартах оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом. В частности, рекомендуется использовать индивидуализированный подход в назначении стартовой терапии. Препаратом первой линии для снижения гипергликемии традиционно считается метформин в сочетании со здоровым образом жизни. Учитывая наличие нескольких целей лечения, при сопутствующих сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях допускаются альтернативные

Таблица 1
Рациональность сочетания групп ССП у пациентов с СД II типа [7]
Table 1
Rationality of combining groups of hypoglycemic drugs in patients with type II diabetes [7]

	Метформин	иДПП-4	ПСМ/ глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП-1	Базальный инсулин	Инсулин короткого действия ²
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР ¹	НР ¹
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+	+	+
арГПП-1	+	НР	+	+	+		+	+
Базальный инсулин	+	+	+	НР ¹	+	+		+
Инсулин короткого действия ²	+	НР	НР	НР ¹	+	+	+	

Примечания: «+» – рациональная комбинация; НР – нерациональная комбинация; ¹ за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности; ² включая аналоги инсулина; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины); ТЗД – тиазолидиндионы; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

Таблица 2
Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП [7]
Table 2
Hypoglycemic drugs acceptable for use at various stages of CKD [7]

ССП	Стадия ХБП
Метформин С	1–3*
Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	C1–2
Гликлазид и гликлазид МВ	C1–4*
Глимепирид	C1–4*
Гликвидон	C1–4
Глипизид и глипизид ретард	C1–4*
Репаглинид	C1–4
Натеглинид	C1–3*
Пиоглитазон	C1–4
Росиглитазон	C1–4
Ситаглиптин	C1–5*
Вилдаглиптин	C1–5*
Саксаглиптин	C1–5*
Линаглиптин	C1–5
Алоглиптин	C1–5*
Гозоглиптин	C1–3a
Гемиглиптин	C1–5
Эвоглиптин	C1–4*
Эксенатид	C1–3
Лираглутид	C1–4
Ликсисенатид	C1–3
Дулаглутид	C1–4
Семаглутид	C1–4
Акарбоза	C1–3
Дапаглифлозин	C1–3
Эмпаглифлозин	C1–3
Канаглифлозин	C1–4**
Ипраглифлозин	C1–3
Эртуглифлозин	C1–3a
Инсулины, включая аналоги	C1–5*

Примечания: * при ХБП C3–5 необходима коррекция дозы препарата. Необходимо помнить о повышении риска развития гипогликемии у пациентов на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП C1–2 до C3–5, что требует снижения дозы инсулина; ** с альбуминурией >300 мг/сут; не инициировать при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

подходы, включающие назначение гипогликемических препаратов, снижающих сердечно-сосудистые и почечные риски.

Пациентам с СД II типа с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или маркерами высокого сердечно-сосудистого риска в качестве приоритетных методов фармакотерапии ADA рекомендует агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Эта рекомендация основана на появившихся доказательствах снижения сердечно-сосудистого риска в сочетании с успешным управлением гликемией при применении препаратов этих фармацевтических групп у данной

категории пациентов. Пациентам с СД II типа с сопутствующей сердечной недостаточностью ADA рекомендует применение иНГЛТ-2 на основании полученных данных об улучшении сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии этими препаратами. Ранее препараты этой фармацевтической группы рекомендовали только для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Обновление состоит в рекомендации применять иНГЛТ-2 у пациентов с другими типами сердечной недостаточности. Обновление коснулось и отмены запрета применения иНГЛТ-2 при почечной недостаточности 4-й стадии. Пациентам с СД II типа с сопутствующей хронической болезнью почек ADA рекомендует применение или иНГЛТ-2, или арГПП-1, а в случае необходимости интенсификации терапии – комбинацию данных препаратов. Это обновление основано на результатах ряда исследований сердечно-сосудистых и почечных исходов. Пациентам, получающим инсулин, при необходимости дополнительного снижения уровня глюкозы также рекомендуют комбинировать инсулин с агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1, а не только увеличивать дозу инсулина [8]. Данные рекомендации также позволяют определить для отдельных групп ССП дополнительные специфические характеристики для применения. Так, метформин, арГПП-1, тиазолидиндионы и инсулины относятся к ССП с высокой эффективностью, а иНГЛТ-2 и иДПП-4 – к препаратам со средней эффективностью. К ССП, часто вызывающим гипогликемии, относятся инсулины и препараты сульфонилмочевины. В отношении массы тела отмечается следующее: способствуют ее увеличению препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инсулины; нейтральны – иДПП-4, метформин (имеет потенциал для снижения массы тела); способствуют ее снижению арГПП-1, иНГЛТ-2 [8].

В Республике Беларусь помощь пациентам с СД II типа оказывается на основании следующих нормативных документов:

- постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.04.2022 № 38 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 декабря 2007 г. № 184»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.09.2014 № 910 «О совершенствовании оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями»;
- постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 № 96 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации»;
- клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 № 764) (далее – КП);
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.05.2011 № 459 «О совершенствовании деятельности республиканского регистра «Сахарный диабет»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.01.2020 № 47 «О совершенствовании системы обучения пациентов с сахарным диабетом»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.04.2020 № 417 «Об обеспечении пациентов с сахарным диабетом лекарственными средствами инсулина».

КП регламентируют использование для лечения пациентов с СД II типа следующих групп ССП: бигуаниды, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инсулины. Согласно статье 14 Закона «О здравоохранении» «Организация оказания медицинской помощи» назначение лекарственных препаратов, медицинских изделий, не входящих в клинические протоколы, допускается при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах [9]. Согласно статье 38 Закона «О здравоохранении» «Порядок обеспечения граждан Республики Беларусь лекарственными средствами, медицинскими изделиями и биомедицинскими клеточными продуктами» граждане Республики Беларусь при оказании им в государственных организациях здравоохранения медицинской помощи в стационарных условиях и условиях отделения дневного пребывания обеспечиваются за счет средств республиканского и (или) местных бюджетов: лекарственными средствами в пределах Республиканского формуляра лекарственных средств; медицинскими изделиями в пределах Республиканского формуляра медицинских изделий. Республиканский формуляр лекарственных средств используется для формирования и разработки: перечня основных лекарственных средств; годовых планов государственных закупок лекарственных средств; клинических протоколов; методов оказания медицинской помощи.

В свою очередь, перечень основных лекарственных средств – устанавливаемый Министерством здравоохранения список лекарственных средств, удовлетворяющих жизненно важные потребности населения Республики Беларусь в обеспечении лекарственными средствами, а также используемый для льготного, в том числе бесплатного, обеспечения лекарственными средствами отдельных категорий граждан при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях. Согласно статье 5 Закона «Об обращении лекарственных средств» «Доступность лекарственных средств» льготное, в том числе бесплатное, обеспечение лекарственными средствами отдельных категорий граждан осуществляется по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств.

В табл. 4 («Основные лекарственные средства, назначаемые при заболеваниях, включенных в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение лекарственными средствами, выдаваемыми по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств, при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием») постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.11.2020 № 106 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65» указано, что при лечении пациентов с СД могут использоваться следующие фармакологические подгруппы анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных средств: А10А Инсулины и их аналоги; А10В Пероральные гипогликемизирующие средства; Н04А Гормоны, расщепляющие гликоген. Группа А10В (пероральные препараты) включает следующие ССП: метформин, глибенкламид, гликлазид, гликвидон и устойчивую комбинацию – метформин/глибенкламид.

Республиканский формуляр, помимо перечисленных препаратов, включает лираглутид для подкожного введения [10].

Таким образом, неуклонный рост распространенности сахарного диабета представляет собой значительную медико-социальную проблему. Опасность данного заболевания в первую очередь связана с его инвалидизирующими осложнениями. Соответственно, грамотная и рациональная фармакотерапия, начатая уже на ранних стадиях заболевания, имеет первостепенное значение в профилактике тяжелых последствий (ретинопатии, нефропатии, ангио- и нейропатии). Прогресс в научных исследованиях позволяет не только контролировать уровень гликемии у пациентов с СД II типа, но и воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания, выбирая целевые мишени для достижения максимальной эффективности ССП. Быстрое обновление научных данных требует своевременного информирования профессионального врачебного сообщества о возможностях терапии, что достигается публикацией обновленных рекомендаций. Стандарты медицинской помощи при диабете Американской ассоциации диабета (The American Diabetes Association (ADA)) обновляются ежегодно или чаще на сайте ассоциации, если новые доказательства или нормативные изменения заслуживают немедленного включения, и публикуются в журнале «Diabetes Care». В Российской Федерации ежегодно обновляются Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Накопленная информация о плейотропном действии современных ССП требует включения в клинические протоколы сведений о предпочтительном выборе лекарственных препаратов для пациентов с сочетанной патологией, реализуя принцип персонифицированной терапии. Своевременная коррекция нормативных документов, регламентирующих лечение пациентов с СД II типа, пересмотр ограничительных перечней ЛС с учетом новых данных об эффективности и экономических возможностях системы здравоохранения будут способствовать расширению возможностей фармакотерапии, повышению эффективности и качества медицинской помощи этой категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Danaei G., Finucane M., Lu Y. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31–40.
2. Shaw J., Sicree R., Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14.
3. Kirk J., Bertoni A., Case D. Predicted risk of coronary heart disease among persons with type 2 diabetes. *Coron Artery Dis*. 2007;18(8):595–600.
4. Adler A., Stevens R., Manley S. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225–232.
5. Danilova L.I., Bogdan E.L., Romanovskij A.A. Ways to improve the republican register "Diabetes mellitus". *Zdravoohranenie*. 2014;11:4–5. (in Russian)
6. Salko O.B. *Results of the work of the endocrinological service of the Republic of Belarus in 2021*. 08.04.2022. Available at: <https://makaenka17med.by/respublikanskij-tsentr-endokrinologii/informatsiya-dlya-spetsialistov-endokrinologicheskoy-sluzhby/1565-itogi-raboty-endokrinologicheskoy-sluzhby-za-2021-god>. (in Russian)
7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (eds.) *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10-j vypusk*. M.: 2021. (in Russian)
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143.
9. *On amendments to the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of July 16, 2007 No. 65 [Electronic resource]: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus, June 28, 2012, No. 81*. ConsultantPlus. Belarus, YurSpektr LLC, Nat. center of legal information. Rep. Belarus. Minsk, 2021. (in Russian)
10. *Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 19, 2021 No. 97 "On the establishment of the Republican Formulary of Medicines for 2022"*. (in Russian)