

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Для достижения и удержания оптимального гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа необходимо сочетание изменения образа жизни и медикаментозной терапии. В настоящее время используются различные сахароснижающие препараты с разным механизмом действия – как таблетированные, так и инъекционные формы. В статье приведены данные о современных подходах к выбору сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, пероральные сахароснижающие препараты, гликированный гемоглобин.

T.B. MORGUNOVA, V.V. FADEEV, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Combination of lifestyle changes and drug therapy is necessary to achieve and maintain optimal glycemic control in type 2 diabetes. Currently, various hypoglycemic drugs of both tableted and injectable forms with different mechanisms of action are used. The article presents data on modern approaches to the selection of glucose reducing drugs for type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus type 2, treatment, oral hypoglycemic drugs, glycated hemoglobin.

Хорошо известно, что число больных сахарным диабетом (СД) неуклонно растет. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек [1]. Предполагается, что число больных СД 2-го типа в течение следующих 20 лет удвоится, что обусловлено старением популяции, ростом числа людей с ожирением и увеличением этнических групп высокого риска развития диабета в мире [2].

При ведении пациентов с СД 2-го типа для достижения и удержания адекватного гликемического контроля необходимо сочетание модификации образа жизни и подбора медикаментозной терапии. Достижение целевых значений гликемического контроля способствует снижению риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Однако только около 50% пациентов с диабетом достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [3].

За последние годы значительно увеличилось число сахароснижающих препаратов для лечения СД 2-го типа. Подбор сахароснижающей терапии основан на определении индивидуальных целей лечения, которые устанавливаются исходя из возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии. Например, согласно Российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, для пациентов среднего возраста без тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, а также для пациентов молодого возраста, но с уже имеющимися тяжелыми макрососудистыми осложнениями и/или риском тяжелой гипогликемии, для людей молодого возраста и без тяжелых осложнений целевой уровень HbA1c будет < 6,5% [1].

В настоящее время используются разные классы сахароснижающих препаратов. Выбор тактики лечения пациента с СД 2-го типа зависит в значительной степени от исходного уровня HbA1c, а также от доминирующей клинической проблемы [1]. При уровне HbA1c 6,5–7,5% пациенту с СД 2-го типа можно начинать лечение с монотерапии. Препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2-го типа является метформин при отсутствии противопоказаний к его назначению [1, 4, 5]. Широкое применение метформина в качестве препарата первой линии связано прежде всего с его эффективностью (в монотерапии он способствует снижению HbA1c на 1–2%), отсутствием прибавки веса и низким риском гипогликемии. В качестве монотерапии можно использовать и другие альтернативные препараты, отдавая предпочтение средствам с минимальным риском гипогликемий: ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (ИНГЛТ-2) [1].

В целом метформин характеризуется хорошим профилем безопасности, его можно применять в комбинации с другими сахароснижающими средствами: производными сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионами, ИДПП-4, аГПП-1, ИНГЛТ-2. Комбинация сахароснижающих препаратов должна назначаться при недостижении целевых значений гликемического контроля или при исходно высоких значениях HbA1c (7,6–9,0%). Выбор в значительной степени будет определяться такими факторами, как предпочтения пациента, переносимость, кратность приема и стоимость; препараты должны воздействовать на разные механизмы развития болезни [6, 7].

Хорошо известно, что в основе развития СД 2-го типа лежит дисфункция β-клеток и инсулинорезистентность. Пациенты с ожирением находятся в состоянии гиперин-

сулинемии, необходимой для преодоления имеющейся инсулинорезистентности. Со временем функция β -клеток ухудшается, что в дальнейшем приводит к нарушениям углеводного обмена. Важную роль в патогенезе СД 2-го типа играет нарушение «инкретинового эффекта», обусловленного действием ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП). Концентрации ГИП и ГПП-1 в плазме крови натошак низкие, однако в норме после приема пищи их секреция резко возрастает. После высвобождения ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). В последние годы в практике широко применяются препараты, воздействующие через систему инкретинов, – агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, обеспечивающие удлинение действия эндогенного ГПП-1. «Инкретиновый эффект» был впервые описан в 1964 г. в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при ее внутривенном введении. В дальнейшем было показано, что нарушение инкретинового эффекта наблюдается у пациентов с СД 2-го типа, но проявляется уже со стадии нарушения толерантности к глюкозе и у пациентов с ожирением. Снижение инкретинового эффекта обусловлено рядом факторов: снижением массы β -клеток, снижением активности ГИП, кроме того, степень снижения инкретинового эффекта ассоциирована со степенью гипергликемии [2].

Препараты из группы иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные инкретины не разрушаются, их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз. К классу иДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин. Снижение HbA1c на фоне приема аГПП-1 составляет 0,8–1,8%, иДПП-4 – 0,5–1,0% [1]. **Алоглиптин** (Випидия®) – эффективный, высокоселективный ингибитор ДПП-4. Его селективность в отношении фермента ДПП-4 в 10 000 раз выше, чем к ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9. Препарат выпускается в таблетированной форме в дозировках 12,5 и 25 мг. Эффективность алоглиптина изучена в различных исследованиях; в 2-летнем исследовании ENDURE было продемонстрировано устойчивое сахароснижающее действие препарата. В проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали терапию препаратами алоглиптин и глипизид в комбинации с метформином у пациентов с СД 2-го типа. Продолжительность лечения составила 104 недели. Снижение уровня HbA1c к 104 неделе составило -0,68%, -0,72% и -0,59% в группе алоглиптина 12,5; 25 мг и глипизида соответственно. В группе терапии алоглиптином в дозе 25 мг к 104 неделе лечения значимо большее число пациентов (48,5%) достигло уровня HbA1c $\leq 7\%$ по сравнению с группой пациентов, принимавших глипизид ($p = 0,004$). По результатам проведенного исследования был сделан вывод об эффективном снижении уровня гликемии и HbA1c при добавлении алоглиптина к монотерапии метформином и о том, что алоглиптин в дозировке 25 мг лучше удерживал гликемический контроль по сравнению с глипизидом на протяжении 2 лет терапии ($p = 0,010$) [8].

В дальнейшем при анализе числа пациентов, достигших уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ к 104-й неделе или снижения $\geq 0,5\%$ по сравнению с исходными значениями без прибавки веса и гипогликемии, показано, что доля таких пациентов на терапии алоглиптином 12,5 и 25 мг была значимо выше по сравнению с терапией глипизидом (24,2, 26,9 и 10,7% пациентов; 22,5, 25,2 и 10,4% пациентов, соответственно; $p < 0,001$). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у пациентов с СД 2-го типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более устойчивое удержание гликемического контроля без риска гипогликемий и прибавки массы тела по сравнению с глипизидом [9]. В целом хорошая переносимость, отсутствие необходимости титровать дозу, возможность назначения при снижении функции почек, низкий риск гипогликемий при применении иДПП-4 обуславливает значительное терапевтическое преимущество этих препаратов.

Терапия аГПП-1 (препараты эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид) приводит к более выраженному, по сравнению с иДПП-4, снижению HbA1c (на 0,8–1,8%), сопряжена с низким риском гипогликемии, снижением массы тела и артериального давления, но вместе с тем сопровождается достаточно высокой частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, боли в животе) преимущественно в начале лечения.

Среди новых сахароснижающих препаратов все больший интерес вызывают препараты из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин), механизм действия которых основан на снижении реабсорбции глюкозы в почках. У здоровых людей в почках фильтруется примерно 180 г глюкозы, подвергающейся практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца, в S1-сегменте. Основным переносчиком глюкозы в данном сегменте служит белок натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа. Ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, увеличению ее экскреции с мочой и, как следствие, снижению уровня глюкозы крови. Механизм действия этих препаратов независим от инсулина, и их применение сопряжено с низким риском гипогликемии и отсутствием риска усталости. Вместе с тем, учитывая механизм действия препаратов, они будут менее эффективны при снижении функции почек. Сахароснижающий эффект иНГЛТ-2 по степени снижения HbA1c составляет примерно 0,8–0,9% [1]. Кроме того, препараты этого класса способствуют снижению уровня артериального давления и массы тела. На сегодняшний день также опубликованы результаты работ по оценке эффективности длительного применения препаратов иНГЛТ-2. В двух исследованиях на протяжении 2 лет сравнивали эффективность добавления к метформину канаглифлозина или эмпаглифлозина по сравнению с глимепиридом. В обеих работах было продемонстрировано устойчивое удержание сниженного HbA1c на фоне

приема ИНГЛТ-2 по сравнению с глимепиридом [10, 11]. Сходные результаты были получены и для дапаглифлозина в сравнении с глипизидом [12].

При выборе сахароснижающего препарата необходимо учитывать прежде всего эффективность препарата (по степени снижению уровня HbA1c), его влияние на массу тела, потенциальный риск возникновения гипогликемий и нежелательных явлений. И в значительной мере выбор

препарата должен определяться доминирующей у пациента клинической проблемой: например, при наличии подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний предпочтительными для пациентов с ожирением будут ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозин), агПП-1 (лираглутид), метформин [1].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (8-й выпуск). Сахарный диабет, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158./ Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedova II, Shestakova MV. (8th edition). *Sakharny Diabet*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158.
2. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2016 Sep 15, 7(17): 354-95. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.354. Review.
3. del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 65: 125-133.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 140-49.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JJ, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract*, 2016, 22(1): 84-113.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2427-43.
7. Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(5): 562-76.
8. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(12): 1239-46.
9. Del Prato S, Fleck P, Wilson C, Chaudhari P. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6): 623-27.
10. Leiter LA, Yoon KH, Arias P et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-64.
11. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 691-700.
12. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11): 1111-20.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru