

Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа

ВРЕМЯ НОВЫХ РЕШЕНИЙ

Л.В. КОНДРАТЬЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторе:

Кондратьева Лариса Васильевна – к.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 544-55-90; e-mail: Kondratieva88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>

РЕЗЮМЕ

Заболееваемость сахарным диабетом неуклонно возрастает во всем мире. Большую часть заболевших составляют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, многие из которых уже при установлении диагноза имеют осложнения. Стратегия и определение тактики лечения пациентов с СД2 сегодня являются одними из приоритетных задач современной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, ранняя комбинированная терапия, фиксированная комбинация метформина и ингибитора ДПП-4

Для цитирования: Кондратьева Л.В. Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа. Время новых решений. *Медицинский совет.* 2019;12:115-121. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-115-121>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Early combination therapy for type 2 diabetes

TIME FOR NEW DECISIONS

Larisa V. KONDRATYEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

Author credentials:

Kondratyeva Larisa Vasilyevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 544-55-90; e-mail: Kondratieva88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>

ABSTRACT

The morbidity of diabetes mellitus is steadily increasing worldwide. Most of the patients with type 2 diabetes, many of whom already have complications when diagnosed. Strategy and tactics of treatment of patients with DM2 today are one of the priorities of modern medicine.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, early combination therapy, fixed-dose combination Metformin and DPP-4 inhibitor

For citing: Kondratyeva L.V. Early combination therapy for type 2 diabetes – time for new decisions. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:115-121. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-115-121>.

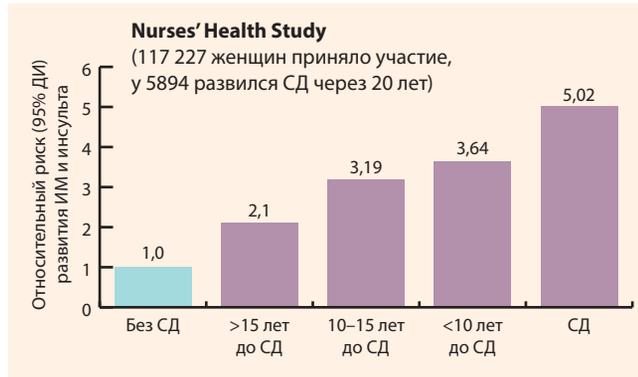
Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается чрезвычайно важной и до настоящего времени практически непобедимой проблемой современной медицины. Из года в год увеличивается распространенность и численность вновь заболевших людей, что во многом связано с изменением характера питания, низкой физической активностью с последующим развитием избыточной массы тела и ожирения. Несмотря на достигнутые

успехи в области диабетологии, ассоциируемые с совершенствованием методов диагностики СД, созданием разных классов инновационных антигипергликемических препаратов, персонифицированным подходом к терапии, динамично совершенствующимися алгоритмами специализированной медицинской помощи пациентам СД, модернизацией методов самоконтроля, а также обучением в школах по управлению СД, достижение целевого

гликемического контроля, равно как и других целевых параметров, в частности артериального давления, липидов, оставляет желать лучшего у большинства пациентов. По данным Международной диабетической федерации (IDF), лишь 14% пациентов с СД в мировом масштабе достигают целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления (АД), липидов и не курят [1]. По данным анализа Национального опроса 2677 взрослых с 2007 по 2014 г. с целью оценки здоровья и питания установлено, что доля пациентов с СД и HbA1c < 7% составила 50,9%. Это на 1,3% меньше по сравнению с предыдущим анализом, однако увеличился процент пациентов с уровнем HbA1c > 9% с 12,6 до 15,5, что, по мнению экспертов, требует тщательнейшего анализа [2]. Метаболические нарушения неизбежно влекут за собой формирование специфических сосудистых осложнений (микроангиопатии), а также быстрое развитие и прогрессирование макроангиопатии, причем эти изменения стартуют значительно раньше, нежели устанавливается диагноз сахарного СД2. На *рисунке 1* отчетливо видно, что более чем за 15 лет относительный риск инфаркта миокарда и инсульта уже возрастает в два раза, а к моменту установления диагноза СД2 – более чем в пять раз [3].

- **Рисунок 1.** Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на разных этапах СД2
- **Figure 1.** Risk of cardiovascular disease at different stages of CD2



Основными причинами высокой смертности у большинства пациентов с СД2 являются атеросклеротические поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов [4–7].

И сегодня уже хорошо известно, что именно гипергликемия в сочетании с повышенным уровнем липидов (главным образом липопротеидов низкой плотности) и артериальным давлением является фактором повышенного риска кардиоваскулярной летальности, которая в 4–5 раз больше, нежели в общей популяции [8]. Согласно данным 8-го пересмотра атласа IDF от 2017 г., в мире каждые 8 секунд умирает один пациент с СД.

Современный подход к управлению СД2 требует более ранней интенсификации терапии, буквально с момента установления диагноза. Постепенно раскрывающиеся патогенетические механизмы заболевания все ближе и ближе подталкивают нас к принятию этого реше-

ния и необходимости воздействия одновременно на несколько патогенетических звеньев. В 2007 г. Ральф де Фронзо опубликовал статью под названием «Прыжок от классического трио к зловещему октетту». В настоящее время рассматриваются уже 11 патогенетических звеньев СД2, но вместе с этим ведущими и общепризнанными патофизиологическими характеристиками служат различной степени выраженности инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток. Сочетание этих двух феноменов у каждого пациента с СД2 индивидуально, поэтому неслучайно мы акцентируем внимание именно на пациент-ориентированном подходе к управлению заболеванием, назначению терапии, при этом учитывая и такие факторы, как возраст, ожидаемая продолжительность жизни, коморбидные и другие сопутствующие заболевания [9, 10].

Клинический случай

Пациент В. 49 лет обратился с жалобами на прибавку в весе, периодическую жажду, повышенный аппетит.

Анамнез заболевания: СД2 установлен 7 лет назад при диспансерном обследовании: гликемия натощак составила 9,1 ммоль/л, уровень HbA1c – 8,2%. Пациенту был назначен метформин в дозе 850 мг 2 раза в день, затем доза увеличена до 2000 мг/сут.

Анамнез жизни: образование среднее. Работает водителем на дальние расстояния посменно. Женат, имеет 2 детей, курит одну пачку сигарет в день. Наследственность: у бабушки по линии отца СД2 установлен в возрасте 63 лет. Мать перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в возрасте 58 лет. У отца ишемическая болезнь сердца.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, артериальная гипертензия с 49 лет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Физикальный осмотр: рост 178 см, масса тела 98 кг, ИМТ 31,6 кг/м², ОТ 98 см. Правильный режим питания соблюдать не может в связи с особенностями работы.

Кожные покровы обычной окраски, обычной влажности, отеков нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона на аорте; частота сердечных сокращений – 74 в минуту. АД – 130 и 80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ритм дыхания – 16 в минуту. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень выступает на 0,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого (поколачивания) с обеих сторон отрицательный. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, подвижная, безболезненная, узловые образования пальпаторно не определяются.

Данные лабораторного обследования: клинический анализ в норме; клинический анализ мочи – без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, глюкоза – 9,7 ммоль/л, АСТ – 36 е/л, АЛТ – 64 е/л, мочевины – 5,1 ммоль/л; креатинин – 88 мкмоль/л; липиды: общий холестерин (ХС) – 6,2 ммоль/л; ХС ЛПНП – 3,5 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,03 ммоль/л, общий кальций – 2,1 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л; СКФ 84 мл/мин/1,73 м², HbA1c – 8,3%.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74 в минуту, гипертрофия левого желудочка.

ЭхоКГ: гипертрофия левого желудочка (толщина стенки 1,3 см), ФВ – 65%, зона локальной гипокинезии не установлена. Ритм синусовый, 76 в минуту.

УЗИ брюшной полости: эхо-признаки НАЖБП.

Консультация уролога: патологических изменений не выявлено.

Консультация офтальмолога: непролиферативная ретинопатия.

В настоящее время пациент принимает метформин в суточной дозе 2000 мг, периндоприл 5 мг и индапамид ретард 150 мг/сут.

Таким образом, у нас на приеме пациент с СД2 и непролиферативной ретинопатией, ожирением 1-й степени, артериальной гипертензией, дислипидемией, НАЖБП.

Управление СД2 у коморбидного пациента – задача очень непростая, и нам нужно постараться разобраться в причинах неполной успешности лечения. Прежде всего обращаем внимание на наследственность пациента по СД2 и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Сам же пациент с абдоминальным типом ожирения, ведет малоподвижный образ жизни, работа в основном сидячая за рулем автомобиля, курит на протяжении многих лет. С 47 лет отмечает повышение АД до 150–160 на 100–90 мм рт. ст. (на гипотензивной терапии АД в пределах 140–130 и 80 мм рт. ст.), при обследовании выявлены атерогенные фракции липидов. Диагноз сахарного диабета установлен 7 лет назад. Уровень HbA1c – 8,3%, а следовательно, гликемия колеблется в пределах 9–11 ммоль/л. Все эти факторы являются неотъемлемой частью влияния на развитие у пациента ССЗ. А основные задачи по управлению СД2 сегодня как раз и заключаются в снижении сердечно-сосудистых рисков, заболеваемости и смертности от ССЗ. На вопрос о том, знает ли пациент, что у него повышен риск ССЗ, он ответил, что знает. По данным IDF, при опросе 5459 пациентов с СД2 в европейских странах, что они думают и знают о риске развития ССЗ, ответы получились самые разные. К моменту опроса 11% пациентов уже перенесли инфаркт миокарда, 60% хотели бы узнать больше о факторах риска, 73% предполагали, что у них есть риск ССЗ, а 40% не знали, поскольку эта проблема никогда не обсуждалась с лечащим врачом [11].

Возникает вопрос: почему же наш пациент со стажем СД2 7 лет с момента установления диагноза не достигает целевых метаболических параметров? Рассмотреть вероятные причины можно с разных позиций. Прежде всего постарайтесь рассмотреть с позиции врача. Очень важно, чтобы между врачом и пациентом существовали доверительные партнерские отношения. Хорошо, что пациент предполагал о существовании у себя риска ССЗ, хотя, с его слов, беседы относительно этого вопроса с лечащим врачом у него не было. К сожалению, не всегда получается обсудить столь важные и необходимые для пациента проблемы, поскольку время, отведенное на прием пациента, катастрофически мало.

В обязательном порядке необходимо определить индивидуальный целевой уровень HbA1c и уточнить наличие или отсутствие у пациента атеросклеротических ССЗ, хронической болезни почек (ХБП), сердечной недостаточности (СН), что служит основой стратегии выбора терапии (табл.).

При определении целевого параметра HbA1c разделение на молодой, средний и пожилой возраст в большей степени условно, поскольку не всегда паспортный возраст совпадает с биологическим. Иногда бóльшую информацию может дать ожидаемая продолжительность жизни [12]. У нашего пациента, согласно клиническим составляющим, целевой уровень HbA1c < 7%.

Одной из причин недостаточной эффективности лечения больных СД нередко служит клиническая инерция. Так, исследование Datalink, проведенное в Великобритании в условиях реальной клинической практики, включающее 81 573 наблюдения, выявило, что при уровне HbA1c 8,7% пациенты находились на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), с уровнем HbA1c 9,1% – на терапии двумя ПССП, с уровнем HbA1c 9,7% – тремя ПССП. Медиана времени до интенсификации терапии при HbA1c > 7% составляла от двух до семи лет и более (рис. 2) [13].

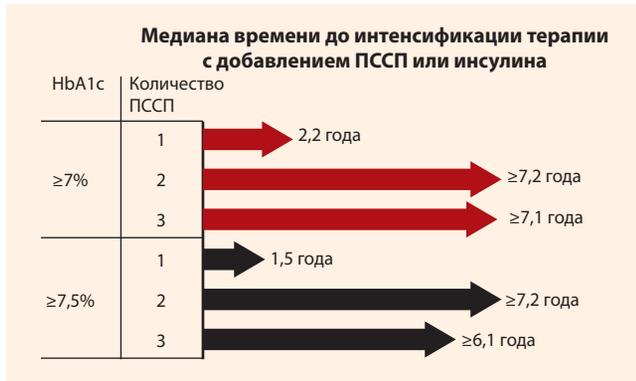
У пациента уровень HbA1c при первом и последнем измерении превышал 8%. Это означает, что на протяжении многих лет, получая один препарат (метформин 2000 мг/сут), каждая клеточка в организме неоправданно подвергалась гипергликемии (глюкозотоксичности) [14]. Использование поэтапного подхода в управлении СД2, рекомендуемое во многих алгоритмах лечения, учитывая множество патогене-

● **Таблица.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c

● **Table.** The algorithm of individualized target therapy on HbA1c

Категории пациентов Клинические характеристики/риски	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 АССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

- **Рисунок 2.** Клиническая инертность в управлении СД2
- **Figure 2.** Clinical inertia in type 2 diabetes management



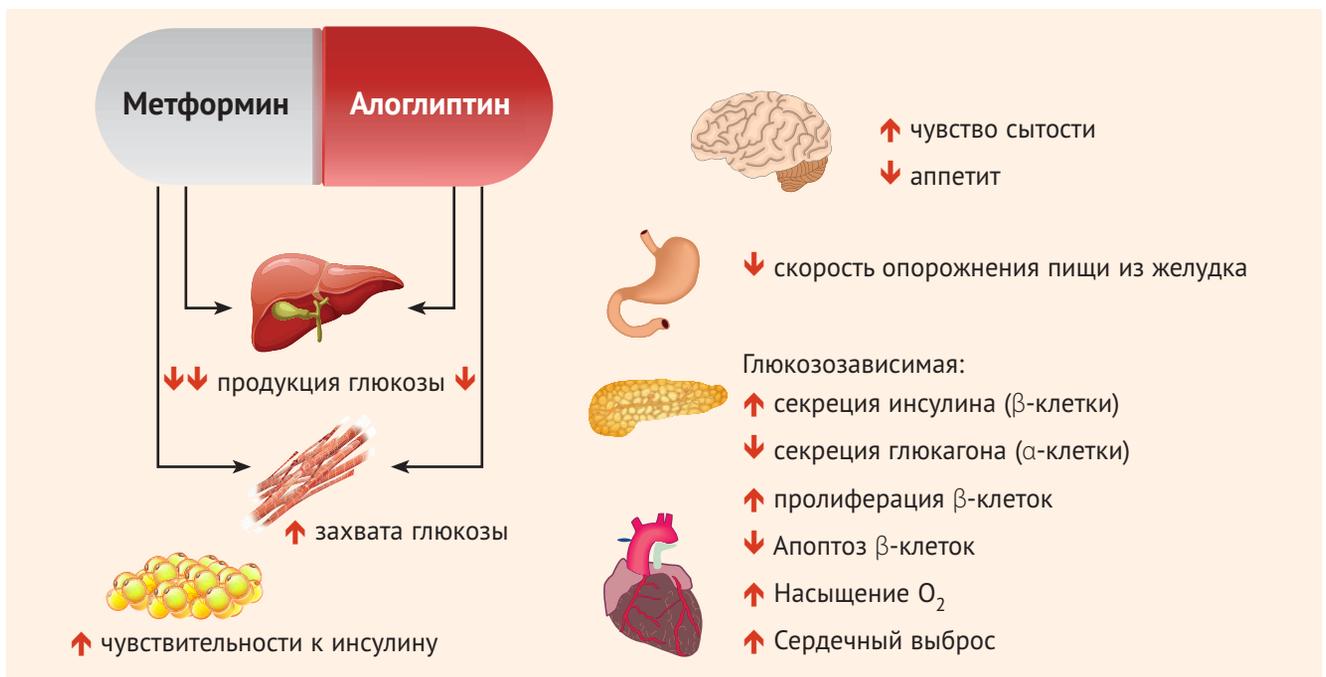
тических механизмов заболевания и понимая необходимость одновременного воздействия на разные звенья патогенеза, скорее будет поддерживать состояние глюкозотоксичности, чем улучшать метаболический контроль. Еще в исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было продемонстрировано, что на монотерапии метформин и модификации образа жизни через 3 года только 44% пациентов смогли достигнуть уровня HbA1c < 7%, а через 6 и 9 лет процент достижения целевого уровня HbA1c снизился до 34 и 13 соответственно [15, 16]. Комбинированная терапия, исходя из современных представлений о патогенезе СД2, безусловно, должна начинаться как можно в более ранние сроки (с момента установления диагноза), учитывая еще тот факт, что заболевание стартовало задолго до его верификации и носит прогрессирующий характер течения. Кроме того, она должна сочетать эффективность с долго-

срочной устойчивостью действия, минимизацией риска развития гипогликемии, увеличения массы тела, обладать хорошей переносимостью и быть удобной в применении. И, что очень важно, терапия заболевания должна быть направлена на замедление и предотвращение нарушения функции β-клеток.

В современных клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указывается возможность назначения одного или комбинации гипогликемизирующих лекарственных препаратов в зависимости от исходного уровня целевого гликированного гемоглобина. В частности, рекомендуется в качестве стартовой терапии пациентам с СД2 и уровнем HbA1c, превышающим целевой показатель на 1,0–2,5%, двухкомпонентная терапия, воздействующая на разные механизмы развития гипергликемии, предпочтительно с низким риском гипогликемий. Например, возможна комбинация метформин с ингибитором ДПП-4, или с ингибитором ГПП-1, или с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2).

С учетом неудовлетворительного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин пациенту необходима интенсификация сахароснижающей терапии препаратами с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Среди разных классов сахароснижающих препаратов данному пациенту более предпочтительна комбинация метформина с ингибитором ДПП-4 [17, 18]. Следует отметить, что в последние годы в клиническую практику все чаще внедряются фиксированные комбинации (ФК), что, с одной стороны, позволяет, учитывая равнонаправленное действие составляющих компонентов на патогенетические звенья СД2, усилить клинико-фармакологические эффекты и, таким образом, улучшать клинические исходы (рис. 3) [19].

- **Рисунок 3.** Влияние метформина и алоглиптина на патогенетические механизмы при СД2
- **Figure 3.** The effect of Metformin and alogliptin on the pathogenic mechanisms in T2DM



Терапия препаратами из класса инкретинов практически охватывает семь патогенетических механизмов, а в комбинации с метформином воздействует на десять звеньев СД2 [20]. С другой стороны, фиксированная комбинация лекарственных препаратов обеспечивает минимизацию по количеству принимаемых таблеток и способствует повышению приверженности пациентов к лечению.

Ингибиторы ДПП-4 рассматриваются как наиболее безопасный вариант терапии и в новых объединенных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) [21].

Несмотря на то что все препараты из этого класса улучшают гликемический контроль, среди них существуют определенные различия по степени поглощения, метаболизму, элиминации, а также их активности и продолжительности действия. Исследования *in vitro* показали, что алоглиптина бензоат имеет большую селективность в отношении фермента ДПП-4 по сравнению с другими препаратами этого класса. Препарат продемонстрировал в 10 000 раз большую селективность к ферменту ДПП-4, чем к соответствующим ферментам ДПП-8 и ДПП-9. В рандомизированном исследовании по оценке фармакокинетического и фармакодинамического профиля алоглиптина бензоата наблюдалось ингибирование ДПП-4 в диапазоне от 81,8 до 96,7% со всеми дозами в течение 24 часов после введения препарата [22]. Эти данные свидетельствуют о возможности применения препарата один раз в сутки, а его высокая селективность предполагает хорошую переносимость и низкое количество нежелательных явлений. Препараты характеризуются низким риском развития гипогликемии, не увеличивают массу тела, не оказывают негативного воздействия на сердечную мышцу, что, в частности, убедительно продемонстрировано в исследовании EXAMINE. Также в этом исследовании показано, что прием алоглиптина бензоата не приводил к повышению частоты летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [23–26].

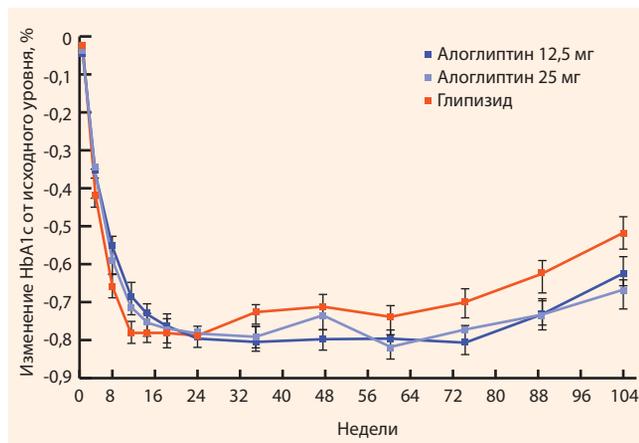
В 2018 г. анонсировано проведение исследования по применению препарата алоглиптина бензоат у пациентов с СД2 в реальной клинической практике на территории Российской Федерации (РФ). Исследование наблюдательное, неинтервенционное, проспективное, включает 70 центров и 1403 пациента в возрасте от 18 лет с диагностированным СД2 (впервые диагностированным СД2 или пациентов, не достигших целевых показателей гликемии). Для промежуточного статистического анализа (12-я неделя наблюдения) использованы данные о 351 включенном пациенте. Длительность всего наблюдения 24 недели. Средний возраст пациентов 58,1 ± 9,9 года. Результаты промежуточного исследования препарата алоглиптина бензоат у пациентов с СД2 в реальной клинической практике продемонстрировали статистически значимое снижение HbA1c, в среднем на 1,1%, при этом степень снижения нарастала с течением времени. Усредненные показатели HbA1c на момент включения в

исследование составляли 8,0 ± 0,9%, через 12 недель – 7,4 ± 0,7%. Максимальное снижение достигнуто в подгруппе с наиболее высоким исходным HbA1c (в этой подгруппе снижение составило 2,2%). Результаты анализа динамики показателя HbA1c в разных подгруппах, распределенных по возрасту, полу, ИМТ, длительности СД2, наличия или отсутствия осложнений СД2 или сопутствующих заболеваний показали, что эти факторы не оказывают значимого влияния на эффективность терапии, за исключением показателя исходного уровня гликемического контроля. Средний уровень глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) исходно у пациентов составлял 8,3 ± 2,0 ммоль/л. На этапе промежуточного анализа средний ГПН составил 6,9 ± 1,0 ммоль/л, динамика показателей была статистически значимой – 1,4 ± 1,5 ммоль/л ($p < 0,05$). Средний постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) исходно составлял 10,1 ± 1,6 ммоль/л. Ко второму визиту – 8,3 ± 1,1 ммоль/л (-1,7 ± 1,4 ммоль/л, $p < 0,05$). Масса тела и ИМТ оценивались на каждом визите. Исходно средняя масса тела составляла 90,4 ± 15,8 кг, на визите 2 – 88,9 ± 15,3 кг (95% ДИ для среднего 87,3–90,5, изменение на -1,4 ± 2,1 кг, 95% ДИ -1,6–1,2). Практическая значимость неинтервенционных наблюдательных исследований состоит в том, что они представляют собой программу применения препарата в рутинной клинической практике, где основным критерием включения является назначение врачом препарата еще до этапа включения пациента в исследование. Таким образом, в наблюдательное исследование входит более широкая, по сравнению с регистрационным исследованием, популяция пациентов, что позволяет оценить практическое применение препарата без ограничений, которые возникают в рамках рандомизированного клинического исследования [27].

Хотелось бы обратить внимание еще на один немаловажный момент. При неэффективности или непереносимости препарата первой линии – метформина в качестве препарата второй линии и сегодня нередко назначают производные сульфонилмочевины (ПСМ) [28]. ПСМ относятся к классу секретогогов, способствуя повышению секреции инсулина и тем самым увеличивая риск развития гипогликемических состояний. У коморбидных пациентов, особенно пожилого возраста, с СД2 это может привести к сердечно-сосудистым катастрофам. Этот риск значимо возрастает при постоянном увеличении дозы ПСМ в попытке удержать контроль над гликемией при развитии вторичной резистентности [29]. По данным Федерального регистра по сахарному диабету от 2018 г., в нашей стране более 50% пациентов в возрасте старше 60 лет и более 30% старше 80 лет с СД2 принимают в качестве сахароснижающей терапии препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Понятно, что многие пациенты принимают препараты этого класса с позиции экономической, однако подходить к их назначению в таком возрасте все же необходимо, учитывая возможность развития гипогликемических реакций, способных в ряде случаев привести к летальному исходу.

Любая сахароснижающая терапия, которую получает пациент с СД2, должна оцениваться с позиции долговременного сохранения ее эффективности и риска развития отдаленных побочных эффектов. Первым долгосрочным исследованием, в котором сравнивались эффективность и безопасность, а также длительность удержания гликемического контроля на фоне терапии ингибитором ДПП-4 алоглиптина бензоатом и ПСМ глипизидом в комбинации с метформином, стало двухлетнее рандомизированное двойное слепое исследование ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus). Пациенты были рандомизированы на три группы: алоглиптина бензоат 12,5 мг/сут ($n = 880$), алоглиптина бензоат 25 мг/сут ($n = 885$), глипизид 5–20 мг ($n = 874$). Проведенный мета-анализ показал равнозначные результаты по динамике снижения HbA1c, достижению его целевых значений как в группе иДПП-4, так и на фоне приема ПСМ, однако по риску увеличения массы тела и частоте гипогликемий показатели на терапии ПСМ были выше в два и пять раз соответственно [30]. К 104-й неделе снижение уровня HbA1c в группе глипизидов составило 0,59%, в группах алоглиптина бензоата 12,5 и 25 мг – 0,68 и -0,72% соответственно. Кроме того, терапия алоглиптина бензоатом в дозах 12,5 и 25 мг сопровождалась более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с терапией глипизидом, достигнутый результат сохранялся на протяжении двух лет (рис. 4) [31].

- **Рисунок 4.** Эффективность и устойчивость результатов терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом
- **Figure 4.** The effectiveness and stability of the results of therapy with alogliptin in doses of 12.5 and 25 mg and glipizide



Рассматривая возможные причины неуспешности терапии у пациента, задумываешься и о том, выполняются ли им добросовестно врачебные рекомендации. При-

верженность к лечению служит необходимым условием в достижении результатов успешного лечения любого хронического заболевания [32]. Одной из причин снижения приверженности к лечению является полипрагмазия. Пациенты одновременно принимают 5, 10 и даже 15 наименований лекарственных препаратов несколько раз в день, что, безусловно, снижает качество проводимого лечения.

Таким образом, нам представляется наиболее целесообразным в данном клиническом случае в качестве интенсификации терапии подключить пациенту препараты из группы инкретинового ряда – ингибиторы ДПП-4. На предложение назначить пациенту агонисты рецептора ГПП-1 он категорически отказался в связи с инъекционным путем введения препарата и неудобством с учетом характера работы. Предпочтение пациентов мы тоже должны учитывать. Фиксированная комбинация препаратов (метформин 1000 + алоглиптина бензоат 12,5 мг 2 р/сут), предложенная пациенту, минимизирует количество принимаемых таблеток и будет способствовать повышению приверженности терапии СД2. При обследовании обращало внимание повышение уровня липидов низкой плотности. С учетом совокупности факторов риска ССЗ целесообразно рекомендовать прием статинов и продолжить антигипертензивную терапию. Оценка эффективности терапии показала, что через 3 месяца при мотивации пациента на соблюдение правильного рационального питания, физической активности уровень HbA1c снизился до 7,0% (при целевом уровне < 7%). Гликемия натощак и постпрандиальная составили соответственно < 7 и < 9 ммоль/л, уровень АД в пределах 130 и 80 мм рт. ст., пациент продолжил прием аторвастатина в дозе 20 мг (на протяжении 3 месяцев уровень ОХ ЛПНП уменьшился до 2,6 ммоль/л). К сожалению, справиться с курением пациент пока не смог.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует интенсификацию терапии, но не на раннем этапе заболевания. Учитывая длительный период гипергликемии, в котором пребывал пациент, у него уже сформировались осложнения СД2. Еще раз хотелось бы подчеркнуть целесообразность в подобных случаях стартовать сразу с комбинированной терапии, при возможности с фиксированной комбинации лекарственных препаратов, позволяющей минимизировать количество принимаемых таблетированных препаратов и улучшать приверженность к терапии начиная с момента установления диагноза СД2. Раннее назначение комбинированной терапии позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза и способствовать более эффективному и стойкому эффекту без увеличения риска нежелательных явлений.



Поступила/Received 09.06.2019

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetesatlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
2. Carls G., Huynh J., Tuttle E. et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863-873. doi:10.1007/s13300-017-0280-5.
3. Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M., Solomon C.G., Willett W.C., Manson J.E. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Jul;25(7):1129-1134.
4. Reaven G.M. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism.* 1992;41(5), Suppl. 1:16-19.
5. Hsueh W.A., Law R.E. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am. J. Med.* 1998;105(1A):4S-14.
6. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(2):14-21.
7. Budoff M.J. Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk). *Eur. Heart J.* 2008;29(18):2193-2194.
8. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine.* 1998;339:229-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет. Приложение.* 2011;3. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A. et al. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus (5th edition). *Sakharnyy Diabet. Prilozhenie.* 2011;3.] (In Russ.)
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2017;8:1-112. doi: 1014341/DM2017158. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 8th edition. *Sakharnyy Diabet.* 2017;8:1-112. doi: 1014341/DM2017158.] (In Russ.)
11. International Diabetes Federation (IDF) *Diabetes Atlas, 8th Edition.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2019;(9):20. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 2019; 9th edition: 20.] (In Russ.)
13. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3411-3417.
14. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., 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;38:140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.16.
15. Turner R.C. et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *JAMA.* 1999;281(21):2005-12.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-853.
17. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111-117. <https://doi.org/10.1111/dom.12128>. Epub 2013 Jun 3.
18. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30-37. <https://doi.org/10.1111/dom.12174>. Epub 2013 Jul 16.
19. Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2. *Diabetes Drugs.* 2017; 77(3):247-264.
20. Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia.* 2011;54(2):219-222.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J, Kerman W.N. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
22. Capuano A, Giugliano D, Sportiello L. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013;7:989-1001. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S37647>.
23. Nauck M.A, Ellis G.C, Fleck P.R, Wilson C.A, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63:46-55.
24. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:1088-1096.
25. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1145-1152.
26. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076.
27. Российское общество эндокринологов. Применение препарата алоглиптин бензоат (Випидия®) при терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике на территории РФ. Анонс результатов промежуточного анализа. *Сахарный диабет.* 2018;21(5). [Russian Society of Endocrinologists. Administration of alogliptin benzoate (Vipidia®) for the treatment of patients with type 2 diabetes in real clinical practice in the Russian Federation. Announcements of interim analyses. *Sakharnyy Diabet.* 2018;21(5).] (In Russ.)
28. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
29. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-2443.
30. Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303(14):1410-1418.
31. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1239-1246.
32. Bianchi C. et al. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017; 77:247-264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4.