

# Традиционные и новые подходы к лечению сахарного диабета 2 типа

Сообщения, прозвучавшие на закрытом мастер-классе Мерк Сероно, проходившем одновременно с 44-й ежегодной сессией Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в Риме 9 сентября 2008 г.

## Вступительное слово

Cliff Bailey, Head of Diabetes Research and Professor of Clinical Science at Aston University in Birmingham, United Kingdom

Сахарный диабет 2 типа остается мировой проблемой в течение уже долгого времени, и, к сожалению, количество новых случаев заболевания быстро растет. В настоящее время фундаментом терапии сахарного диабета 2 типа является метформин, что было принято и включено в клинические руководства во всем мире. Однако сегодня появляется все больше новых терапевтических возможностей, и практикующим врачам приходится принимать решение о том, каким будет наилучший выбор для лечения их пациентов. Кроме того, в связи с тем что сахарный диабет 2 типа является прогрессирующим заболеванием, врачам следует помнить о том, как различные подходы к лечению будут соответствовать последующим стадиям развития этого заболевания.

Польза от модификации образа жизни несомненна для пациента с диабетом, тем не менее именно фармакотерапия в конечном счете способствует поддержанию адекватного контроля HbA<sub>1c</sub>. С одной стороны, сегодня мы имеем традиционные препараты: ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды и инсулин, которые обладают изученной эффективностью и доказанной безопасностью. С другой

переработки, как только наши познания относительно отдельных препаратов будут увеличиваться.

**Метформин остается основным препаратом в течение всего периода лечения.**

## Новые виды терапии

Jacques Philippe, Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Department of Medicine, University Hospital, Geneva, Switzerland

Наибольшими факторами риска развития сахарного диабета 2 типа являются возраст и значительное увеличение массы тела. В связи с тем что мы не можем влиять на возраст наших пациентов, мы должны учитывать, что будет происходить с весом у них под воздействием противодиабетического лечения. Данные, полученные в UKPDS, показали, что HbA<sub>1c</sub> может изначально быть снижен под воздействием интенсивного лечения и цель снижения HbA<sub>1c</sub> < 7% может быть достигнута. Однако пациенты со 2 типом диабета характеризуются прогрессирующим течением заболевания, и у них наблюдается прогрессивное повышение HbA<sub>1c</sub> приблизительно на 0,3% в год независимо от вида принимаемых противодиабетических препаратов. Через 3 года процент пациентов с целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> (< 7%) составляет 23%, 45% и 44% на фоне соблюдения

препаратах, таких как ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1.

**По данным UKPDS, терапия метформинем не приводит к увеличению веса.**

## Миметики ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4

ГПП-1 является пептидным гормоном, секретиремым в ответ на прием пищи и влияющим на β-клетки поджелудочной железы, что усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина. Эти препараты также приводят к постпрандиальному снижению уровня глюкозы, оказывают влияние на мозг, уменьшая потребление пищи, а также на желудок, замедляя его опорожнение. Экзенатид – агонист рецепторов к ГПП-1 продемонстрировал снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,5-1%, которое удерживалось в течение 3 лет, что сопровождалось снижением веса приблизительно на 5 кг. Основными недостатками препарата являются его высокая стоимость и необходимость в ежедневных инъекциях, хотя сейчас уже в разработке находятся новые лекарственные формы более длительного действия. Нередко наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и рвота, а также, к сожалению, в настоящее время отсутствуют данные о долгосрочных эффектах.

## Выводы

Несмотря на то что уже разработаны новые препараты для контроля за сахарным диабетом 2 типа, метформин остается основой терапии.

**На сегодняшний день достаточно важным является вопрос о том, выбор какого препарата наиболее корректен в дополнение к метформину.**

Потенциальные преимущества лечения, такие как предотвращение микрососудистых осложнений, должны подвергаться оценке в связи с наличием потенциально-го риска побочных эффектов, таких как увеличение веса, гипогликемия и сердечная недостаточность. В настоящее время недостаточно клинической информации для принятия решения о назначении лечения на основании данных доказательной медицины. Таким образом, хороший гликемический контроль может быть достигнут только при помощи нескольких противодиабетических препаратов, включая как изученные, так и новые лекарственные средства.

## Признанные подходы к лечению

Jaime Davidson, President of Endocrine and Diabetes Associates of Texas, based at the Medical City Dallas Hospital complex, and a Clinical Associate Professor of Internal Medicine at University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, Texas

## Профилактика сахарного диабета

Распространенность диабета растет довольно быстро в США и в высокой степени коррелирует с распространением ожирения. Сахарный диабет 2 типа в настоящее время встречается у все более молодых пациентов: с 1990 по 1998 г. отмечено увеличение встречаемости этого заболевания среди пациентов в возрасте 30-39 лет на 70% и на 31% – среди пациентов в возрасте 50-59 лет. В группе пациентов более молодого возраста лечение, назначаемое

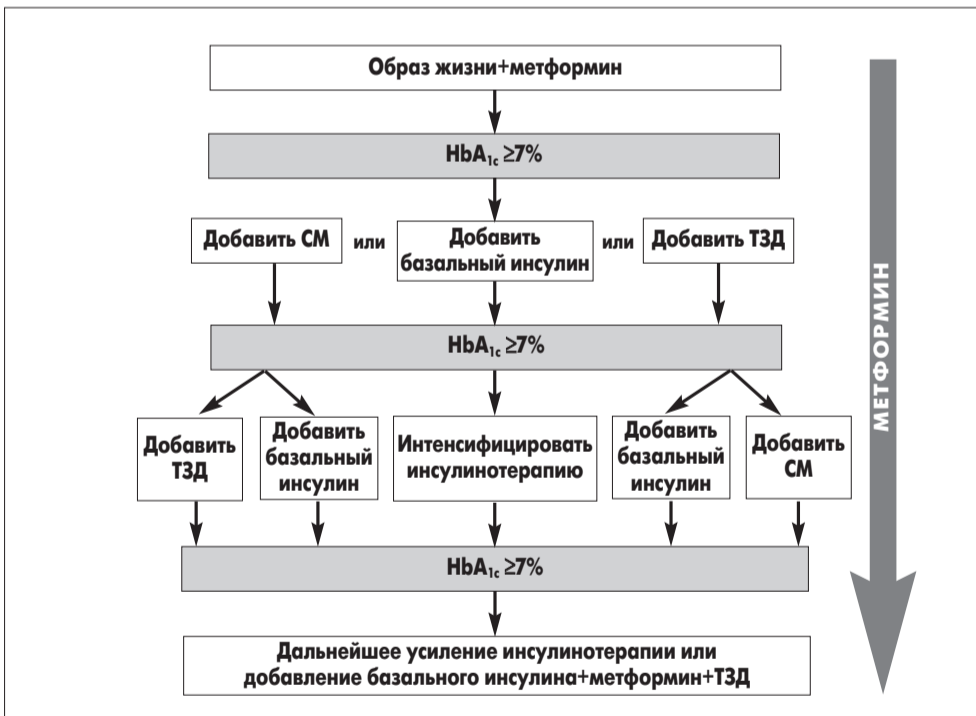


Рис. 1. Алгоритм лечения для достижения гликемического контроля

СМ – препарат сульфонилмочевины; ТЗД – тиазолидинион.

стороны, имеются более новые препараты, к ним относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), которые обладают потенциальными преимуществами, но в данное время имеют относительно короткую историю применения, чтобы судить об их эффективности и безопасности. Терапевтические алгоритмы, которые обобщены на рисунке 1, были созданы для определения индивидуальной схемы лечения для каждого пациента в зависимости от стадии заболевания. Место метформина остается неизменным, однако более новые препараты уже влияют на выбор. Клинические рекомендации к применению в различных схемах требуют

диеты, на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины или метформинем соответственно, тогда как через 6 лет процент компенсированных пациентов снижается еще больше: до 12%, 28% и 34% соответственно (рис. 2).

Кроме того, интенсивное лечение, проводившееся в рамках UKPDS, привело к повышению веса по сравнению с традиционной терапией за исключением терапии метформинем, который не оказывал влияния на массу тела. Разумеется, увеличение веса не может не вносить свой вклад в процесс прогрессирования осложнений диабета. Поэтому существует потребность в новых лекарственных средствах для лечения сахарного диабета 2 типа, в том числе в уже доступных сегодня новых

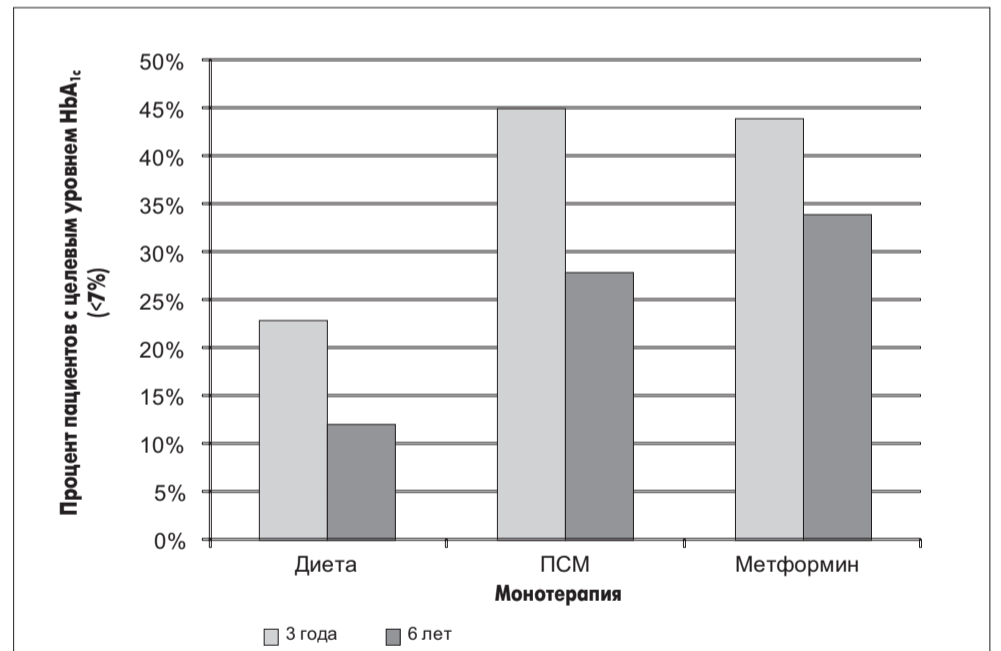


Рис. 2. Процент пациентов с целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> (<7%) на фоне соблюдения диеты, лечения производными сульфонилмочевины (ПСМ) и метформинем

Ингибиторы ДПП-4 усиливают эффекты инкретинов путем блокады их разрушения, повышая таким образом уровень инсулина и снижая высвобождение глюкагона. При их применении в клинических исследованиях наблюдалось снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,6-1,4%, но их влияние на гликемию в целом более слабое по сравнению с другими видами терапии. Они обладают меньшей вероятностью побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с миметиками ГПП-1, они нейтральны по отношению к влиянию на массу тела и не способны индуцировать гипогликемию. Однако эти препараты имеют такие побочные эффекты, как реакции гиперчувствительности и инфекции верхних дыхательных путей. Эти препараты также относительно дороги, и их долгосрочная безопасность пока еще не известна.

с целью контроля диабета, необходимо в течение более длительного периода. Предотвращение развития диабета у пациентов с высоким риском его развития в настоящее время является крайне важным.

Исследование Diabetes Prevention Program показало, что кумулятивная встречаемость сахарного диабета 2 типа у пациентов в возрасте ≥45 лет на фоне назначения метформина снижалась на 31% и на фоне модификации образа жизни – на 58% с незначительным количеством побочных эффектов. Поэтому терапия при помощи комбинации метформина и модификации образа жизни может предотвратить почти 90% случаев диабета среди таких пациентов. В связи с этим необходима программа по идентификации и лечению пациентов из группы риска,

Продолжение на стр. 30.

# Традиционные и новые подходы к лечению сахарного диабета 2 типа

**Сообщения, прозвучавшие на закрытом мастер-классе Мерк Сероно, проходившем одновременно с 44-й ежегодной сессией Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в Риме 9 сентября 2008 г.**

Продолжение. Начало на стр. 29.

поэтому и ADA, и IDF поддержали использование метформина для профилактики диабета. Имеются довольно обнадеживающие данные по влиянию на клинические исходы, полученные в клинических исследованиях по долгосрочной профилактике осложнений диабета для инсулина, метформина, глибенкламида и тиазолидиндионов, но не для производных сульфонилмочевины – гликлазида и глимепирида, а также не для репаглинида и глинидов. Наибольшее количество информации об инсулине, глибенкламиде и метформине было получено в исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), в котором имеются данные о пациентах, получавших лечение в течение 30 лет.

**ADA и IDF поддержали использование метформина для профилактики диабета у пациентов с высоким риском его развития.**

### Метформин и уроки UKPDS

В UKPDS наблюдались пациенты, которые ранее не принимали какое-либо лечение. Им назначалось либо традиционное, либо интенсивное лечение с включением инсулина, глибенкламида или метформина. В группе пациентов, которые получали метформин, по сравнению с традиционным лечением было отмечено снижение на 32% частоты осложнений диабета ( $p=0,002$ ), снижение связанной с диабетом смерти на 42% ( $p=0,017$ ) и снижение частоты инфаркта миокарда на 39% ( $p=0,01$ ). Ни один из новых препаратов, доступных сегодня, не достиг такого снижения частоты клинических событий.

**Метформин снижает риск осложнений более, чем он уменьшается за счет снижения уровня HbA<sub>1c</sub>.**

В эпидемиологическом анализе данных UKPDS (рис. 3) было показано, что снижение HbA<sub>1c</sub> только на 1% приводит к снижению риска осложнений диабета на 21%, смерти, связанной с диабетом, на 21% и частоты инфаркта миокарда на 14%. Несмотря на то что на фоне терапии метформином не было отмечено такого значительного снижения HbA<sub>1c</sub>, как при лечении некоторыми другими препаратами, сокращение частоты осложнений, связанных с диабетом, а также риска смерти было значительно большим под воздействием метформина.

В дополнение к антигипергликемическим эффектам метформин продемонстрировал антиатерогенное действие в плане снижения уровня холестерина, окисления

липидов и оксидативного стресса, а также антитромботическое действие, характеризующееся снижением активации тромбоцитов, уровня ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) и уменьшением тромбообразования. В результате многие клинические руководства рекомендуют метформин к использованию в качестве первого препарата для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а в случае повышения уровня HbA<sub>1c</sub> рекомендуется добавление производного сульфонилмочевины.

**Международные клинические руководства поддерживают применение метформина в качестве препарата первой линии вместе с модификацией образа жизни.**

### Комбинированная терапия

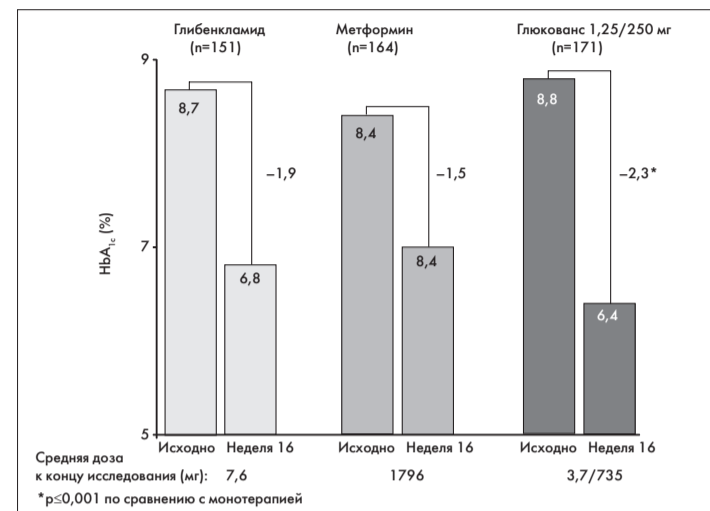
В настоящее время не существует противодиабетического препарата, который мог бы предотвратить прогрессирование диабета. Различные комбинации новых препаратов могут быть эффективны в замедлении прогрессирования диабета; необходимо изучение вопроса, как использовать различные комбинации в течение долгого времени. Сегодня уже нельзя считать полностью адекватным консенсус по алгоритму лечения диабета как прогрессирующего заболевания, предусматривающий комбинированную терапию в качестве резервной при неэффективности монотерапии. Однако ко времени установления диагноза диабета у многих пациентов уже присутствуют множественные патофизиологические дефекты, поэтому могут потребоваться комбинации лекарственных средств с синергичным действием. Стратегии, направленные на достижение контроля над гликемией, основываются на том, что для пациентов с HbA<sub>1c</sub> <7% начальная терапия одним препаратом является адекватной, тогда как для пациентов с более высоким HbA<sub>1c</sub> уже в начале лечения необходимо применение комбинации препаратов. Алгоритмы лечения указывают также на то, что из соображений эффективности и безопасности для достижения и удержания гликемических целей по-прежнему актуальна комбинация метформина и сульфонилмочевины, что подтверждается во многих клинических рекомендациях во всем мире.

Патофизиологические аспекты заболевания уже с момента постановки диагноза обуславливают необходимость комбинированной терапии.

Комбинация метформина и сульфонилмочевины поддерживается многими клиническими рекомендациями мира.

В настоящее время комбинация уже доступна в одной таблетке под названием Глюкованс (метформин плюс глибенкламид). Эти два агента действуют синергично: метформин снижает печеночную и периферическую резистентность к инсулину, в то время как глибенкламид усиливает секрецию инсулина. Оба дефекта имеют место у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и корригируются одновременно при помощи комбинированной терапии. В клинических исследованиях было показано,

что назначение Глюкованса способствовало лучшему контролю гликемии по сравнению с назначением его составляющих отдельно. При назначении Глюкованса в качестве первой линии терапии в течение 16 недель среднее снижение уровня HbA<sub>1c</sub> составило 2,3% (рис. 4), что значительно больше по сравнению с наблюдаемым снижением уровня HbA<sub>1c</sub> на фоне лечения метформином (1,9%) либо глибенкламидом (1,5%). Надо сказать, что до сих пор подобного результата не удалось достичь ни с каким новым лекарственным средством при назначении его в качестве начальной терапии.



**Рис. 4. Изменение HbA<sub>1c</sub> у пациентов, получающих терапию глибенкламидом или метформином или комбинацию этих препаратов (препарат Глюкованс)**

**Глюкованс способствует достижению лучшего гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином или глибенкламидом.**

Среди пациентов, получавших Глюкованс в качестве первой линии терапии, более 70% больных достигли целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7%, что значительно выше по сравнению с пациентами, которые в качестве начального лечения получали те же препараты в качестве монотерапии. У пациентов с исходно более высоким значением HbA<sub>1c</sub> (>11%) или глюкозы плазмы крови натощак (>240 мг/дл) наблюдалось более значительное снижение этих показателей: HbA<sub>1c</sub> на -3,3% и глюкозы плазмы крови натощак на -130 мг/дл. Такого улучшения гликемического контроля удалось достигнуть в течение 13 недель и удержать в течение почти одного года. Конечная дозировка препаратов, используемых в данных исследованиях, не была такой высокой по сравнению с обычно применяемыми дозами, что говорило о том, что на фоне лечения Глюковансом большее число пациентов могут достичь целевых значений гликемии. Кроме того, при назначении комбинации препаратов в одной таблетке наблюдается более высокая приверженность пациентов к терапии по сравнению с лечением теми же препаратами в той же дозе, назначенными в виде отдельных таблеток. В то же время при переводе пациентов с монотерапии на Глюкованс комплаенс повышался до 77%, в то время как при переводе на препараты метформина и глибенкламида, принимаемые по отдельности, комплаенс снижался до 54%.

**На фоне лечения Глюковансом в виде одной таблетки отмечается более высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.**

В недавнем исследовании с участием 63 пациентов с сахарным диабетом 2 типа метформин также применялся в виде комбинации с инсулином в качестве терапии первой линии в течение менее чем 2 месяцев. Лечение начиналось с назначения комбинированного инсулина 30/70 с 0,2 ЕД/сут, титровавшегося до целевой дозы, плюс метформин 500 мг/сут, титровавшийся до 1000 мг/сут. Было отмечено снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в среднем с 10,8 до 5,9% в течение 3 месяцев, при этом все пациенты достигли HbA<sub>1c</sub> <7%. В данном исследовании отмечалось меньшее

увеличение веса, а также меньшая частота гипогликемии, чем ожидалось на фоне назначения инсулина.

Клинические исследования показали, что метформин эффективен в контроле гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В настоящее время метформин доступен в виде метформина немедленно или пролонгированного высвобождения (Глюкофаж XR), а также в различных комбинациях с производными сульфонилмочевины или с более новыми препаратами. Различные комбинации могут снижать гликемию и уменьшать частоту развития побочных эффектов, таких, например, как увеличение веса, которое наблюдается при назначении некоторых других препаратов. Метформин в комбинации с производными сульфонилмочевины действует синергично, что позволяет лучше контролировать инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина, в то время как многие другие комбинации препаратов способны контролировать только тот или иной из патофизиологических механизмов.

Другим сочетанием препаратов, способным влиять на оба патофизиологических механизма, является комбинация производного сульфонилмочевины и тиазолидиндионов, однако такая комбинация приводит к достоверному увеличению веса и другим побочным эффектам. Метформин в комбинации с розиглитазоном был менее эффективен по сравнению с метформином в комбинации с глибенкламидом по уровню снижения HbA<sub>1c</sub>. При этом на фоне терапии метформином в комбинации с розиглитазоном только 47% пациентов достигли HbA<sub>1c</sub> <7%, тогда как на фоне лечения Глюковансом – 60%. Также было отмечено меньшее увеличение веса и достоверно большее улучшение липидного профиля при применении Глюкованса по сравнению с розиглитазоном в комбинации с метформином.

Комбинация метформина с глибенкламидом более эффективна по сравнению с комбинацией метформина с розиглитазоном.

**Комбинация метформина с глибенкламидом более эффективна по сравнению с комбинацией метформина с розиглитазоном.**

Эффективность комбинированной терапии метформином с новыми препаратами, такими как, например, ингибиторы ДПП-4, не была апробирована в клинических исследованиях.

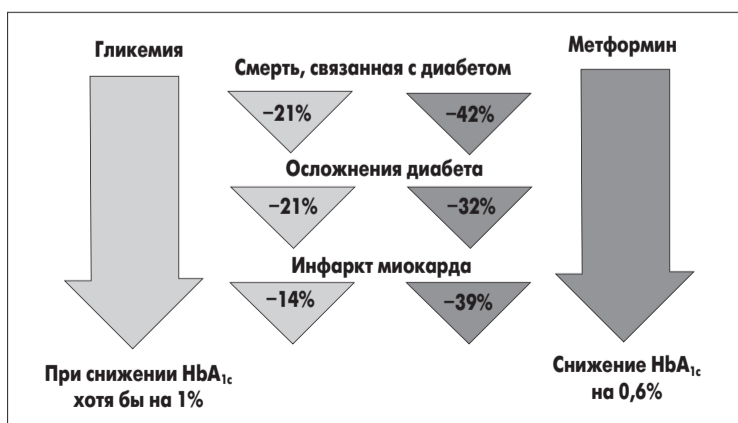
### Выводы

Накопленные в течение многих лет научные данные позволяют метформину оставаться препаратом базисной терапии во всех схемах комбинированного лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Все доступные сегодня новые препараты исследовались в комбинации с метформином в процессе выведения их на рынок. Поэтому Глюкованс соответствует нуждам врачей и пациентов, позволяя обеспечить гибкость дозирования и облегчить соблюдение схемы лечения. Эти преимущества повышают приверженность пациентов к соблюдению назначенной схемы лечения и позволяют более эффективно предотвращать осложнения диабета.

Выбор дозировок Глюкованса позволяет подобрать необходимую для пациента дозу, что обеспечит приверженность пациента к данной терапии и лучшую компенсацию сахарного диабета 2 типа.

Список литературы находится в редакции.

«Международный эндокринологический журнал», № 6 (30), 2010 г.



**Рис. 3. Снижение частоты диабетических осложнений при коррекции факторов риска; данные UKPDS**