

## Актуальные вопросы сахароснижающей терапии: украино-турецкий саммит

**1 июня в г. Киеве состоялся украино-турецкий саммит, посвященный обсуждению актуальных вопросов ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Встреча, ставшая возможной благодаря тесному сотрудничеству Украинской диабетологической ассоциации и Турецкой ассоциации эндокринологии и метаболизма, проходила под председательством глав этих организаций. В рамках мероприятия ведущие специалисты двух стран в режиме активной дискуссии обсудили актуальные междисциплинарные вопросы, позволяющие целостно рассмотреть одну из серьезнейших медико-социальных проблем современности.**

Сегодня существует ряд причин, побуждающих мировую медицинскую общественность и системы здравоохранения разных стран обращать пристальное внимание на проблему, связанную с СД. Становится очевидным разрастание заболеваемости СД до масштабов глобальной эпидемии – во всем мире отмечается стремительный рост количества больных. Кроме того, увеличивается число лиц, страдающих от осложнений этого заболевания, развитие которого неизбежно влияет на разные органы и системы человеческого организма.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. во всем мире насчитывалось около 177 млн пациентов с СД, в 2011 г. – уже 366 млн; прогнозируется, что к 2030 г. при сохранении текущих тенденций их количество достигнет 552 млн. На сегодняшний день две трети всех больных СД проживают в развитых странах.

В рамках саммита в интерактивном режиме обсуждались современные принципы ведения пациентов в конкретных клинических ситуациях, когда на первый план выступают такие аспекты, как сердечно-сосудистый риск, проблема избыточного веса, профилактика гипогликемии.



Научную часть встречи открыл представитель медицинского факультета Университета Хаджеттепе (г. Анкара, Турция), доктор Бюлент Олкан Елдиц, который сделал акцент на современных возможностях использования инкретиновой терапии при СД 2 типа. Докладчик рассмотрел основные принципы лечения СД, роль и принципы функционирования инкретиновой системы, а также международные рекомендации, касающиеся применения данной терапии.

Так как развитие СД распространяется на весь организм, это заболевание является частой причиной ампутаций конечностей, приводит к терминальной стадии почечной недостаточности, росту смертности от сердечно-сосудистых осложнений, а также потере зрения. В данном контексте важно учитывать, что природное течение СД начинается с нарушения толерантности к глюкозе, что сопровождается постепенным нарастанием резистентности к инсулину и увеличением его секреции. Однако с момента развития заболевания и до момента диагностируемого роста уровня гликемии проходит период скрытого течения – предиабет, в течение которого макро- и микрососудистые осложнения уже могут развиваться. В целом основными задачами в лечении СД являются: профилактика макро- и микрососудистых осложнений, предупреждение непосредственных осложнений диабета (включая гипогликемию), а также обеспечение высокого

качества жизни. С учетом интерактивного формата саммита докладчик вынес на обсуждение аудитории вопрос о том, какие проблемы являются в настоящее время наиболее острыми при лечении СД 2 типа. Вызывающими наибольшее беспокойство были названы гипогликемия и прогрессирующая потеря  $\beta$ -клеток; менее острыми – увеличение массы тела и развитие вторичной резистентности.

Каковы же стандартные метаболические цели терапии СД, позволяющие говорить об успешном контроле заболевания? К ним относят уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) <7,0%, уровень глюкозы после еды 70-130 мг/дл, пиковый уровень глюкозы после еды <180 мг/дл, показатели артериального давления <130/80 мм рт. ст., а также содержание холестерина липопротеинов низкой плотности <100 мг/дл, триглицеридов <150 мг/дл, холестерина липопротеинов высокой плотности >40 мг/дл. Клиническое обследование больных должно включать измерение массы тела и артериального давления во время каждого контрольного визита к врачу, контроль HbA1c 2-4 раза в год, ежегодное определение уровней липидов крови, креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателей функции печени, а также ежегодное обследование стоп и сетчатки глаз. Данные клинических исследований свидетельствуют о значении достижения HbA1c <7,0% в снижении риска осложнений заболевания. Повышение содержания HbA1c у пациентов свидетельствует о плохом контроле уровня глюкозы крови, такие больные характеризуются повышенным риском развития обусловленных СД микро- и макрососудистых осложнений. Помимо фармакологического метода терапии СД в обязательном порядке включает обучение больных, требуется соблюдение лечебной диеты, оптимального режима физической активности.

В последние годы получило развитие новое направление в лечении СД 2 типа, которое основывается на использовании инкретинового эффекта (стимуляции секреции инсулина гастроинтестинальными гормонами). В основу данного подхода легли результаты исследования, показавшие, что в желудочно-кишечном тракте человека образуется ряд гормонов, которые синтезируются в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта и выделяются в ответ на прием пищи. Наиболее важным физиологическим эффектом инкретинов является способность потенцировать секрецию инсулина и регулировать уровень гликемии как натощак, так и постпрандиально. Наиболее изученным к настоящему времени инкретином, а также одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Инкретины очень быстро инактивируются в организме путем отщепления аминокислоты под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Препараты нового класса ингибиторы

ДПП-4 существенно продлевают период существования инкретинов, соответственно, усиливая их физиологические эффекты. При СД 2 типа в условиях снижения образования инсулина в сочетании с резистентностью периферических тканей к его действию использование ингибиторов ДПП-4 помогает сделать у больных профиль инсулиновой секреции более физиологичным.

Препараты инкретинового класса лишь недавно вошли в общемировую диабетологическую практику. Первым одобренным к применению и наиболее хорошо изученным высокоселективным лекарственным средством из группы ингибиторов ДПП-4 является ситаглиптин. Говоря о современных рекомендациях, докладчик отметил, что данный препарат предназначен к применению у больных СД 2 типа как в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями, так и в комбинации с метформином, глитазонами, препаратами сульфонилмочевины (СМ) или в составе тройной комбинации (ситаглиптин + препарат СМ + метформин).



**Заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук,**

профессор Борис Никитич Маньковский рассказал о тактике ведения пациентов с СД 2 типа, предполагающей профилактику гипогликемии. Проблема гипогликемии является актуальной при лечении больных СД сахароснижающими препаратами, даже теми, механизм действия которых не заключается в усилении выброса инсулина. Эта проблема возникла с появлением первого инсулина в 1922 году. Она ограничивает возможности лечения СД как 1, так и 2 типа. Именно риск развития гипогликемических состояний противостоит стремлению применять самые эффективные препараты для достижения оптимального уровня гликемии. В исследовании DCTT (1993) было показано, что риск развития таких состояний у больных СД 1 типа, получавших интенсивную инсулинотерапию, в 3 раза выше, чем у людей, получавших традиционную инсулинотерапию. Таким образом, гипогликемия является обратной стороной интенсивного контроля гликемии.

Один из классиков отечественной эндокринологии, академик В.Г. Баранов, подчеркивал, что в лечении больных СД гипогликемия всегда имеет видимую часть, и если больной СД, особенно 1 типа, говорит, что никогда не испытывал гипогликемию, практически всегда с уверенностью можно сказать, что у этого пациента – постоянная декомпенсация

диабета. В последние годы появляется все больше и больше данных, свидетельствующих о том, что эта точка зрения верна и для больных СД 2 типа, хотя в нашей стране укоренилось мнение, что гипогликемия актуальна только для больных, получающих инсулинотерапию, и не актуальна для принимающих таблетированные сахароснижающие препараты.

Профессор Б.Н. Маньковский отметил, что риск и частота развития гипогликемий при применении разных сахароснижающих средств отличается. Гипогликемия развивается чаще при приеме препаратов, механизм действия которых связан с усилением инсулиновой секреции. Однако определенный риск развития этого состояния существует при назначении любых сахароснижающих препаратов. Развитие гипогликемий возможно и при приеме метформина, поскольку они возникают не только за счет действия лекарственных средств, но и при участии других факторов. Если больной получает препараты, которые не имеют прямого инсулинового механизма действия и не должны вызывать гипогликемию, например, метформин или ДПП-4, но при этом не поел, активно подвигался, злоупотребил алкоголем, – существует большая вероятность развития у него гипогликемического состояния.

Таким образом, проблема гипогликемии актуальна и при СД 2 типа. Она часто ограничивает возможности лечения пациентов и, возможно, еще более опасна, чем при СД 1 типа. Так, если при СД 1 типа возможен «синдром смерти в постели» вследствие аритмии, развитие которой связывают с гипогликемическими состояниями, то у больных СД 2 типа высокий кардиоваскулярный риск существует исходно. Каждый стрессорный фактор, включая такой мощный, как гипогликемия, может спровоцировать развитие инсульта, инфаркта миокарда, смертельных аритмий, например, фибрилляции желудочков, и внезапной смерти. Поэтому при выборе терапии СД 2 типа необходимо обязательно учитывать риск развития этого состояния.



**Профессор кафедры семейной медицины и кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации факультета последипломного образования Львовского**

**медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Соломенчук** рассмотрела особенности лечения СД 2 типа у пациентов пожилого возраста с точки зрения кардиолога. Выступающая подчеркнула, что при СД у лиц пожилого возраста характерны атипичная симптоматика, продолжительное бессимптомное течение, множественность коморбидных состояний. У 50-80% больных наблюдаются артериальная гипертензия и дислипидемия. Трудности лабораторной диагностики СД у пациентов пожилого возраста связаны с частым отсутствием повышенного уровня глюкозы крови натощак, превалированием изолированной постпрандиальной

Продолжение на стр. 4.

## Актуальные вопросы сахароснижающей терапии: украино-турецкий саммит

Продолжение. Начало на стр. 3.

гипергликемии, а также увеличением почечного порога для глюкозурии. В результате у лиц пожилого возраста ставят диагноз СД или выявляют повышенную толерантность к глюкозе обычно одновременно с развитием поздних сосудистых осложнений, чему предшествует длительный период недиагностированной гипергликемии. Как известно, гипергликемия является одним из наиболее важных стимулов для поражения артерий, что, в свою очередь, существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск (M.C. Riddle, 2010). Выступающая подчеркнула, что у 45-53% больных, обращающихся за помощью к кардиологу, имеет место сопутствующий СД (по данным Euro Heart Survey с участием 4196 кардиологических пациентов из 25 стран), причем только у 31% из них диагноз СД был верифицирован ранее.

У лиц пожилого возраста особое диагностическое, а также прогностическое значение приобретает наличие постпрандиальной гликемии, которая, по данным метаанализа 20 исследований, сильнее связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак. Это крайне важный аспект, поскольку у 80% больных СД пожилого возраста превалирует постпрандиальная гипергликемия. По данным Framingham Offspring Study, с ростом уровня гликозилированного гемоглобина линейно возрастает и сердечно-сосудистый риск, особенно у больных с другими сопутствующими предикторами. Доказано, что лучший контроль СД тесно связан со снижением риска основных осложнений СД. В частности, было показано, что уменьшение показателя HbA1c на 1% снижает риск смерти от СД на 21%, риск инфаркта миокарда — на 14%, а также вероятность микрососудистых и периферических сосудистых осложнений на 37 и 43% соответственно. В то же время хорошо известны результаты исследования ACCORD (2008), в котором показано, что строгий контроль гликемии (HbA1c <6,0%) существенно снижает риск микро-, но не макрососудистых осложнений и даже может приводить к повышению общей и сердечно-сосудистой смертности. Сегодня гипогликемия признана наиболее распространенной проблемой безопасности гипогликемической терапии. Так, эпизоды гипогликемии в пожилом возрасте повышают кардио- и цереброваскулярный риск; могут приводить к развитию опасных для жизни желудочковых аритмий, к острым сердечно-сосудистым событиям (инсульт, инфаркт), прогрессированию сердечной недостаточности; способствовать ишемическому повреждению тканей. Вариабельность гликемии обуславливает истощение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также способствует тому, что пациент переедает и у него увеличивается масса тела.

Гипогликемический препарат, который может безопасно применяться у пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, должен быть эффективным в отношении контроля гликемии, в первую очередь постпрандиальной, иметь минимальный риск гипогликемии, минимально воздействовать на метаболический статус больного. Кроме того, лекарственное средство должно быть удобным в применении (частота приема — не более 2 раз в сутки). Ингибиторы ДПП-4 ситаглиптин отвечают всем этим требованиям. Как известно, инкретинзависимое снижение моторики желудка и всасывание глюкозы после еды является важным механизмом регуляции постпрандиальной гипергликемии, что позволяет инкретиновой терапии



эффективно воздействовать на этом уровне. Потенциально благоприятный профиль этих препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы имеет научное подтверждение. Так, метаанализ 19 исследований показал, что на фоне приема ситаглиптина у пациентов с СД частота основных сердечно-сосудистых осложнений снижается на 32%.

Завершая выступление, профессор Т.Н. Соломенчук подчеркнула, что профиль сердечно-сосудистой безопасности должен обязательно учитываться при ведении больных СД, особенно пожилого возраста. С целью снижения сердечно-сосудистого риска для таких пациентов важны индивидуальный контроль гликемии (HbA1c 7-8%), строгий контроль артериального давления, липидного обмена, а также антиагрегантная терапия.

Ингибиторы ДПП-4 являются эффективными гипогликемическими препаратами, которые имеют потенциально благоприятный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы. При их применении не наблюдаются выраженных побочных эффектов, что особенно важно для больных пожилого возраста с коморбидностью.



**Профессор кафедры эндокринологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук Олеся Павловна Кихтяк**

сделала акцент на проблеме избыточного веса у больных СД 2 типа. Начав выступление с опроса присутствующих в отношении обсуждаемой проблемы, выступающая наглядно продемонстрировала ее актуальность — более половины больных в практике диabetологов имеют проблему избыточного веса. Рассматривая клинический случай СД 2 типа в стадии субкомпенсации (HbA1c 7,9%; повышение уровня глюкозы натощак 7,8 ммоль/л и ее постпрандиальный уровень 9,7 ммоль/л) при сопутствующем ожирении (индекс массы тела — 30,5 кг/м<sup>2</sup>), остеопорозе и дислипидемии, профессор отметила, что оптимальным будет проведение медикаментозной терапии, предполагающей применение ситаглиптина (50 мг) в комбинации с метформином (1000 мг) два раза в сутки, а также рекомендуются диета и дозированные физические нагрузки. Кроме того, с учетом проблемы остеопороза важно обеспечить достаточное содержание кальция и витамина D, осуществлять медикаментозную терапию остеопороза

с применением антирезорбента, регулярный контроль состояния костной ткани (денситометрию, КТ, МРТ). Обсуждая комбинацию ситаглиптина и метформина, О.П. Кихтяк процитировала результаты исследований, свидетельствующие о преимуществах данной комбинации, проявляющей комплементарный механизм действия, в стартовой терапии СД 2 типа. Немаловажно, что применение комбинации ситаглиптина с метформином сопровождается достоверно меньшей частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Говоря о проблеме ожирения, выступающая напомнила, что повышенный аппетит, который нередко проявляется у больных СД, может быть вызван гипогликемией. В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской эндокринологической коллегии 2013 года (AAACE/ACE) говорится о значимости предупреждения гипогликемических состояний. Так, в отношении терапии пациентов, у которых HbA1c находится в диапазоне 6,5-9,0%, предпочтение отдается ингибиторам ДПП-4 и агонистам ГПП-1 в комбинации с метформином, основанием для чего послужили убедительные доказательные данные, свидетельствующие о том, что альтернативные пероральные сахароснижающие средства ассоциируются с более высоким риском гипогликемии и увеличения веса. В мультицентровом двойном слепом исследовании показано, что добавление ситаглиптина к режиму лечения у больных, не достигавших целевого уровня HbA1c при терапии метформином, позволяет достичь контроля заболевания (M.A. Nauck et al., 2007). Кроме того, в этом исследовании при оценке первичной конечной точки (контроль заболевания на 52-й неделе лечения) было показано, что глипизид не имел преимуществ по сравнению с ситаглиптином. При этом прием последнего продемонстрировал существенные преимущества в отношении снижения частоты случаев гипогликемии, а также контроля массы тела. Так, в группе глипизид-терапии гипогликемии отмечались на 28,8% чаще, чем в группе ситаглиптина (34,1 против 5,3% соответственно).

При лечении женщин в постменопаузальном периоде, страдающих СД, врачам следует учитывать высокий риск развития остеопороза. Поражению костей скелета способствует как изменение гормонального фона в связи с постменопаузой, так и наличие СД. В этом случае важно учитывать влияние терапии СД на костную ткань. В отличие от других сахароснижающих препаратов ингибиторы ДПП-4 проявляют положительное

влияние на костную ткань, что немаловажно для применения у больных с сопутствующим остеопорозом. Так, ингибиторы ДПП-4 продлевают период действия ГПП-1, который, в свою очередь, по данным некоторых исследований, проявляет инсулинонезависимый анаболический эффект на костную ткань. В результате применение ингибиторов ДПП-4 приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани и улучшению ее микроархитектоники. В то же время показано, что воздействие на костную ткань зависит от продолжительности приема препарата и более выражено при терапии продолжительностью более 52 нед.

Выступающая подчеркнула, что выбор ситаглиптина целесообразен и в отношении сопутствующей СД дислипидемии. По данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований, сахароснижающие препараты имеют разный уровень влияния на липидный профиль (Adv. Ter., 2012). На фоне приема ситаглиптина наблюдается уменьшение уровней общего холестерина и триглицеридов. Кроме того, ингибиторы ДПП-4 производят благоприятное воздействие на липиды, уровень артериального давления и в целом снижают сердечно-сосудистый риск.

В целом, для пациентов пожилого возраста инкретиновая терапия имеет преимущества, поскольку практически не повышает риск развития гипогликемических состояний, не требует постоянного мониторинга гликемии, не приводит к резкой декомпенсации в случае пропуска одной дозы препарата. Ингибиторы ДПП-4 не повышают массу тела, что благоприятно отличает их от глитазонов и препаратов СМ. Поэтому для больных пожилого возраста, у которых впервые выявлен СД 2 типа, инкретины можно рассматривать как препараты первого ряда.

Подготовила **Катерина Котенко**  
Фото автора

*Материал предназначен для специалистов сферы здравоохранения и только для распространения на специализированных медицинских мероприятиях либо для публикации в специализированных изданиях. Перед назначением препаратов Янвудия и Янумет, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Авторские права ©2013 ООО МСД Украина. Все права защищены.*

Если у Вас есть вопрос по препаратам компании МСД, Вы можете обратиться к нам по адресу: ООО МСД Украина, Бизнес-центр «Горизонт Парк», 03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 12. [www.msd.ua](http://www.msd.ua)

Позвонить: (044) 393-74-80  
Написать: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com)  
Материал произведен: сентябрь 2013  
Материал годеи: сентябрь 2015

DIAB-1096562-0000