

По матеріалам



XIII Данилевських читань

Сахароснижуюча терапія СД 2 типу:

НОВІ дані, нові підходи, нові препарати

13-14 марта в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция «XIII Данилевские чтения», которую уже много лет подряд проводит ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Насыщенная программа мероприятия включала вопросы диагностики и лечения различных эндокринных заболеваний, но особо пристальное внимание традиционно было уделено одному из самых распространенных хронических заболеваний современности – сахарному диабету (СД). Большой интерес у участников конференции вызвали доклады, посвященные самым новым и многообещающим классам препаратов, наиболее активно изучаемым в настоящее время, среди которых ингибиторы ДПП-4 и ингибиторы натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2 типа. С обзором двух таких выступлений предлагаем ознакомиться читателям.



Заведующий отделом клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Лазаревич Кирилюк осветил вопросы сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии.

Докладчик напомнил, что СД 2 типа очень часто сочетается с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – дислипидемией, артериальной гипертензией, ожирением, курением и др. Кроме того, гипергликемия и инсулинорезистентность сами по себе являются независимыми факторами кардиоваскулярного риска.

До 80% пациентов с СД 2 типа сталкиваются с проблемой макрососудистых осложнений, которые, в свою очередь, выступают основной причиной смерти у данной категории больных. Установлено, что если на момент дебюта СД у пациента не было клинически значимой сердечно-сосудистой патологии, то уже через 4 года имеет место достоверное повышение частоты таковой заболеваемости по сравнению с лицами без диабета, причем независимо от применяемой сахароснижающей терапии (ADA, 2011).

Но если роль СД 2 типа в увеличении риска развития кардиоваскулярной заболеваемости и смертности доказана, то значимость сахароснижающей терапии в их уменьшении до сих пор остается под вопросом.

Результаты основных клинических исследований, в которых оценивали влияние интенсивного контроля гликемии в сравнении со стандартным подходом к контролю сердечно-сосудистых конечных точек, весьма противоречивы. До сих пор не удалось найти убедительных доказательств снижения кардиоваскулярного риска при помощи интенсивной гипогликемической терапии или при применении отдельных препаратов, кроме того, существуют данные о его повышении (исследование ACCORD). Поэтому изучению кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов сегодня уделяется очень пристальное внимание.

В любом случае не следует ожидать от этих лекарственных средств быстрого кардиопротекторного эффекта, однако и увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений не должно быть. Поэтому в 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) приняло решение о необходимости подтверждения сердечно-сосудистой безопасности для всех новых противодиабетических препаратов.

В соответствии с этими требованиями был тщательно изучен кардиоваскулярный профиль безопасности одного из представителей класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – саксаглиптина (Онглизы). Оценка проводилась в рамках самого масштабного из известных на сегодня в области диабетологии исследований SAVOR. Это мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание включило 16 492 пациента, которых наблюдали в среднем 2 года.

В исследовании SAVOR участвовали обеих групп получали сопоставимую стандартную сахароснижающую терапию (70% – метформин, 40% – инсулин, 40% – препараты сульфонилмочевины (СМ), 6% – тиазолидиндионы), к которой после рандомизации добавляли Онглизу или плацебо. В исследовании принимали участие в основном больные высокого или очень высокого

кардиоваскулярного риска: у 80% была диагностирована артериальная гипертензия, у 70% – дислипидемия, 38% ранее перенесли инфаркт миокарда. Многие пациенты получали статины, аспирин, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

За 2 года наблюдения в группе Онглизы не было отмечено увеличения риска по первичной композитной конечной точке (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт или смерть от сердечно-сосудистого заболевания) по сравнению с группой плацебо (7,3 vs 7,2%; $p < 0,001$). Не было выявлено достоверной разницы по первичной композитной конечной точке между Онглизой и плацебо и в других, заранее определенных, подгруппах. Кроме того, в группе саксаглиптина не отмечено увеличения риска для вторичной композитной конечной точки – совокупности основных коронарных нежелательных явлений и случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, реваскуляризации коронарных сосудов или нестабильной стенокардии (12,8 vs 12,4% в группе плацебо; $p = 0,66$). Таким образом, это исследование убедительно показало, что саксаглиптин не повышает риск развития основных кардиоваскулярных событий.

Как показал анализ динамики гликемического контроля, в группе Онглизы отмечалось статистически достоверное более выраженное снижение показателя HbA_{1c} от исходного значения (8,0%), которое сохранялось в течение 2 лет, в сравнении с таковым в группе плацебо (-0,5 vs -0,2%; $p < 0,001$). Количество пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$, также было достоверно больше в группе Онглизы в сравнении с таковым в группе плацебо (36,2 vs 27,9%; $p < 0,001$). Важно также отметить, что у пациентов, получавших Онглизу, реже возникала необходимость в увеличении дозы других, помимо Онглизы, сахароснижающих препаратов, а также в инициации длительной (>3 мес) инсулинотерапии. Наряду с улучшением контроля гликемии отмечался также нефропротекторный эффект изучаемой терапии Онглизой, а именно: статистически достоверное улучшение соотношения альбумин/креатинин у большего количества пациентов в группе Онглизы по сравнению с таковым в группе плацебо (7,3 vs 5,7%; $p < 0,001$).

Частота любых эпизодов гипогликемии была несколько выше в группе саксаглиптина (15,3 vs 13,4%; $p < 0,001$), что было вызвано использованием дополнительной сахароснижающей терапии. При анализе в подгруппах, в зависимости от вида дополнительно принимаемой сахароснижающей терапии, не было отмечено увеличения эпизодов гипогликемии у пациентов, принимавших Онглизу в качестве монотерапии, в комбинации с метформинном, инсулинотерапией, при добавлении Онглизы к комбинации инсулинотерапии с другими сахароснижающими препаратами. Более высокая частота эпизодов гипогликемии в группе саксаглиптина формировалась за счет подгруппы пациентов, принимавших Онглизу в комбинации с препаратами СМ. Следует также отметить, что частота госпитализаций по поводу гипогликемии достоверно не отличалась и составила 0,6% в группе саксаглиптина и 0,5% в группе плацебо ($p = 0,33$).

И наконец, были окончательно развеяны опасения относительно нежелательных явлений со стороны поджелудочной железы – саксаглиптин не повышал риск развития ни панкреатита (частота развития составила 0,3% в обеих исследуемых группах: Онглизы и плацебо; $p = 0,77$), ни рака поджелудочной железы (5 случаев в группе Онглизы и 12 случаев в группе плацебо).

Таким образом, исследование SAVOR позволяет говорить о саксаглиптине (Онглизе) как о первом и на текущий момент единственном из зарегистрированных в Украине ингибиторе ДПП-4, полностью подтвердившем свою кардиоваскулярную и панкреатическую безопасность, благодаря следующим ключевым выводам исследования SAVOR:

- не отмечено увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, риска нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта;
- не отмечено повышения риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы;
- использование препарата ассоциировалось с улучшением гликемического контроля и снижением развития/прогрессирования микроальбуминурии на фоне добавления Онглизы к стандартному лечению СД 2 типа у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.



Новый инсулиннезависимый подход к лечению СД 2 типа представил заведующий эндокринологическим отделением Харьковской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук Иван Иванович Смирнов.

Он отметил, что у пациентов с СД 2 типа крайне важно достижение контроля гликемии (HbA_{1c}) и ряда других клинико-лабораторных

показателей, поскольку их стойкая нормализация оказывает существенное положительное влияние на прогноз. Но, к сожалению, в реальной клинической практике достижение контроля гликемии оказывается весьма сложной задачей. По данным ряда исследований (CODE-2, NHANES, DICE и др.), около 50-70% взрослых пациентов с СД 2 типа, получающих противодиабетическую терапию, не достигают целевых показателей HbA_{1c} .

Возможно, причиной этого является сложный многофакторный патогенез СД 2 типа, вследствие чего назначаемая сахароснижающая терапия не может воздействовать на все механизмы развития этого заболевания. Так, в настоящее время уже установлено восемь различных механизмов патогенеза СД 2 типа, получивших название «зловещий октет»: снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, повышение секреции глюкагона α -клетками, ухудшение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышение ее продукции в печени и реабсорбции в почках, снижение инкретинового эффекта, усиление липолиза, дисфункция нейротрансмиттеров. Поэтому сегодня все чаще говорят о необходимости осуществления комбинированной терапии СД 2 типа с включением препаратов с разным механизмом действия, причем не только при недостаточной эффективности монотерапии, но и в качестве стартового лечения.

Важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы в организме играют почки, в которых осуществляются ее фильтрация и реабсорбция. В норме основное количество глюкозы реабсорбируется, а экскреция минимальна или вовсе отсутствует. И лишь при выраженной гипергликемии, отмечающейся при СД, часть глюкозы все же не подвергается реабсорбции и выводится с мочой, т. е. возникает глюкозурия. Этот симптом диабета натолкнул ученых на мысль о том, что одним из методов снижения уровня гликемии у больных СД может стать выведение избытка глюкозы с мочой. В результате был разработан новый класс сахароснижающих средств – ингибиторы натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2) в проксимальных канальцах почек.

Ингибиторы НЗКТГ-2 – не просто новый класс препаратов, это инновационный инсулиннезависимый подход к лечению СД 2 типа.

Продолжение на стр. 6.

Сахароснижающая терапия СД 2 типа: новые данные, новые подходы, новые препараты

Продолжение. Начало на стр. 5.

Механизм действия большинства таких лекарственных средств так или иначе связан с инсулином: повышают его секрецию прямо или опосредованно (препараты СМ, меглитиниды, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4), усиливают эффекты (метформин, тиазолидиндионы) или просто замещают (инсулинотерапия). Результатом применения всех этих средств является повышение утилизации глюкозы в организме, тогда как ингибиторы НЗКТГ-2 способствуют выведению избытка глюкозы с сопутствующей потерей килокалорий. И хотя контроль массы тела не является показанием для применения ингибиторов НЗКТГ-2, данный эффект важен для больных СД 2 типа.

Первым и наиболее изученным представителем этого класса является дапаглифлозин (Форксига), который разрешен для клинического применения во многих странах мира, в том числе в Украине. Установлено, что дапаглифлозин обеспечивает выведение примерно 70 г/сут глюкозы с мочой, что соответствует 280 ккал/сут, но при этом повышает диурез в среднем только на 1 дополнительное мочеиспускание в сутки (~375 мл/сут).

Форксига имеет уже достаточно солидную доказательную базу. Так, для оценки эффективности и безопасности препарата было проведено 11 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 5693 пациентов с СД 2 типа и длительностью основной фазы наблюдения от 24 до 52 нед.

В исследовании С.Д. Vaileу и соавт. (2010) было убедительно показано статистически значимое и устойчивое снижение показателя HbA_{1c} при добавлении Форксии к метформину по сравнению с таковым при приеме плацебо, а также отсутствие эпизодов тяжелой гипогликемии и достоверное уменьшение массы тела от исходных значений. Важно, что снижение массы тела достигалось за счет уменьшения подкожной жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани, а не снижения массы мышечной ткани или за счет потери жидкости.

В исследовании М.А. Nauck и соавт. (2011), в котором сравнивалось действие Форксии с таковым препаратов СМ при их добавлении к метформину, была продемонстрирована сопоставимая их эффективность по динамике снижения показателя HbA_{1c} от исходных значений

(по -0,5% для обеих изучаемых групп; p<0,0001). При этом количество пациентов, перенесших 1 и больше эпизодов гипогликемии, было более чем в 10 раз ниже в группе Форксии (3,5% пациентов с гипогликемией в группе Форксии по сравнению с 40,8% в группе препаратов сульфонилмочевины) с полным отсутствием эпизодов тяжелой гипогликемии, в то время как в группе препаратов СМ частота развития эпизодов тяжелой гипогликемии составила 0,7%. В этом клиническом исследовании в очередной раз было продемонстрировано дополнительное преимущество Форксии в виде стойкого снижения массы тела (на 3,2 кг за 102 нед наблюдения по сравнению с прибавкой 1,4 кг в группе препаратов СМ за аналогичный период; таким образом, разница между группами составила 4,6 кг по окончании наблюдения). Помимо этого, был обнаружен еще один эффект Форксии – снижение показателя артериального давления (систолического в среднем на 4,4 мм рт. ст. и диастолического на 2,1 мм рт. ст. за 24 нед наблюдения). Объединенный анализ данных по безопасности Форксии показал, что при ее применении общая частота эпизодов гипогликемии и эпизодов тяжелой гипогликемии сопоставима с плацебо. Инфекции мочевыводящих путей, которые относят к классовым побочным эффектам ингибиторов НЗКТГ-2, были в основном легкой или средней степени тяжести, отвечали на начальный курс стандартной терапии и редко приводили к прекращению лечения.

Поскольку в настоящее время американскими и европейскими регуляторными органами выдвигаются жесткие требования к сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов, важно отметить, что применение Форксии, по данным метаанализа 19 двойных слепых клинических рандомизированных исследований, не привело к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа (1,64% пациентов в год в группе Форксии и 1,99% – в контрольной группе; ОР 0,82; 95% ДИ 0,58-1,15).

Для того чтобы лечение было не только эффективным, но и безопасным, необходимо назначать Форксигу, как и любой другой препарат, строго по показаниям, с учетом наличия противопоказаний и индивидуальной переносимости. В настоящее время не рекомендовано применение данного препарата больным, получающим петлевые диуретики, при гиповолемии, пациентам в возрасте

старше 75 лет, а также применять Форксигу одновременно с пиоглитазоном. Поскольку эффективность Форксии зависит от состояния функции почек, препарат не рекомендован к применению при почечной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести.

Показанием для назначения препарата Форксига в настоящее время является улучшение гликемического контроля у взрослых пациентов в возрасте ≥18 лет с СД 2 типа. Препарат может быть назначен как в монотерапии (когда диета и физические упражнения не обеспечивают адекватного контроля гликемии у пациентов, у которых применение метформина считается нецелесообразным из-за непереносимости или наличия противопоказаний к его применению), так и в составе комбинированной терапии, в том числе в дополнение к инсулинотерапии.

Форксига обладает удобным режимом дозирования, так как принимается по одной таблетке 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Нет необходимости титрования, а также коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расы, при почечной недостаточности легкой степени тяжести или печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести. У пациентов с сопутствующей тяжелой печеночной недостаточностью рекомендованная начальная доза составляет 5 мг. При хорошей переносимости Форксии такими больными доза может быть увеличена до 10 мг. Не отмечено лекарственного взаимодействия с другими часто назначаемыми препаратами для лечения СД 2 типа.

Таким образом, Форксига – первый представитель класса ингибиторов НЗКТГ-2, который выводит избыток глюкозы из организма, демонстрируя существенное и устойчивое снижение показателя HbA_{1c}. Данный препарат также обладает дополнительными клиническими преимуществами в виде снижения массы тела и артериального давления. Лечение Форксигой характеризуется низкой частотой развития эпизодов гипогликемии и удобным режимом дозирования без необходимости титрования и коррекции дозы (одна таблетка 10 мг 1 раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи).

Подготовила **Наталья Мищенко**



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медицинская газета «Здоровье Украины», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Диабетология, тиреойдология, метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на размещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Диабетология, тиреойдология, метаболические расстройства»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Диабетология, тиреойдология, метаболические расстройства»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?