



Критерии выбора сахароснижающих препаратов: в фокусе влияние на сердечно-сосудистые исходы

Одной из основных задач управления сахарным диабетом (СД) 2 типа является контроль гипергликемии, которая ассоциируется с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений и смертности. Согласно современным рекомендациям, препаратом первой линии для сахароснижающей терапии СД 2 типа считается метформин. Но поскольку СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, рано или поздно монотерапия оказывается недостаточно эффективной и возникает необходимость в добавлении других гипогликемических средств. Клинические руководства дают врачу достаточно широкий выбор препаратов второй линии для лечения СД 2 типа. С одной стороны, это позволяет максимально индивидуализировать терапию, а с другой – требует от клинициста хорошей осведомленности о преимуществах, недостатках и особенностях применения всех основных классов сахароснижающих средств. Критериев выбора таких препаратов немало, но одной из наиболее важных характеристик в настоящее время считается влияние на сердечно-сосудистые исходы.

Сердечно-сосудистые исходы в центре внимания клиницистов

Влияние сахароснижающих препаратов на частоту сердечно-сосудистых осложнений оказалось в центре внимания диабетологов сразу по двум причинам. Во-первых, сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных СД 2 типа. По данным эпидемиологических исследований, на долю сердечно-сосудистых осложнений приходится до 80% случаев смерти пациентов с СД 2 типа. Было показано, что наличие диабета в такой же степени повышает риск сердечно-сосудистых катастроф, как и перенесенный ранее инфаркт миокарда. Поэтому в настоящее время все без исключения лица с СД относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, а пациенты с СД и наличием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии – к группе очень высокого риска. Закономерно, что эксперты Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета в 2012 г. в консенсусе по лечению СД 2 типа определили главным фокусом терапии этого заболевания снижение сердечно-сосудистого риска.

Во-вторых, повышенный риск сердечно-сосудистых событий, обнаруженный при применении некоторых сахароснижающих средств, в частности розиглитазона и препаратов сульфонилмочевины. После того, как было показано повышение частоты инфаркта миокарда на 43% на фоне терапии розиглитазоном, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) США в 2008 г. выдвинуло более жесткие требования к регистрации новых противодиабетических средств с акцентом на их сердечно-сосудистую безопасность.

Очевидным является вывод, что предпочтение следует отдавать гипогликемическим препаратам, снижающим риск сердечно-сосудистых осложнений или, по крайней мере, не повышающим его.

Препараты сульфонилмочевины

До недавнего времени одним из наиболее часто назначаемых классов сахароснижающих средств как в качестве второй линии терапии в дополнение к метформину, так и в виде стартовой монотерапии были препараты сульфонилмочевины. В США в 2008 г. монотерапию этими гипогликемическими средствами получали примерно 18% пациентов (N.R. Desai et al., 2012). Однако результаты ряда рандомизированных контролируемых и observational исследований вызвали опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины (K.N. Garratt et al., 1999; S.H. Simpson et al., 2006; C.J. Currie et al., 2009; I. Tzoulaki et al., 2009; S. Wheeler et al., 2013; C.L. Rounie et al., 2012).

В этом году были опубликованы результаты еще одного нового исследования, показавшего повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности на фоне терапии производными сульфонилмочевины.

Целью работы C.L. Morgan и соавт. (2014) была оценка общей смертности (первичная конечная точка) и частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (вторичная конечная точка) у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин или препараты сульфонилмочевины в качестве стартовой монотерапии. Для анализа использовали базу данных CPRD (Clinical Practice Research Datalink).

В основной анализ были включены 76 811 больных, получавших монотерапию метформином (средний период наблюдения 2,9 года), и 15 687 пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины (средний период наблюдения 3,1 года). Дополнительный анализ был проведен в когортах попарно подобранных участников – по основным характеристикам (по 2604 пациента в каждой группе) и по предрасположенности (по 8836 больных).

Относительный риск смерти от любой причины оказался достоверно выше при терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с метформином при применении всех трех аналитических подходов, соответственно, 1,58 (95% ДИ 1,483-1,684), 1,272 (1,021-1,584) и 1,902 (1,733-2,088). Относительный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составил, соответственно, 1,196 (1,090-1,313), 0,814 (0,578-1,148) и 1,202 (1,001-1,442).

Таким образом, в этом исследовании было показано, что общая смертность пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины,

существенно выше по сравнению с таковой больных, принимавших метформин.

Предполагается, что увеличение сердечно-сосудистого риска при применении производных сульфонилмочевины может быть обусловлено высокой частотой гипогликемических состояний на фоне их приема. Существуют доказательства того, что гипогликемия ассоциируется с повышенным риском смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых событий в частности (C.J. Currie et al., 2010; S. Zoungas et al., 2010). Кроме того, известно, что препараты сульфонилмочевины способствуют увеличению массы тела (C.L. Morgan et al., 2012; J.W. Anderson et al., 2001; O.J. Phung et al., 2010), могут препятствовать ишемическому preconditionированию (J.C. Cleveland et al., 1997; C.E. Murty et al., 1986; F.M. Gribble et al., 2003; J.J. Meier et al., 2004) и даже повышать риск онкологических заболеваний (C.J. Currie et al., 2009; E.M. Gallagher et al., 2010).

Практически все описанные нежелательные явления на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины обусловлены гиперинсулинемией, которая, к сожалению, является не побочным эффектом той или иной молекулы сульфонилмочевины, а особенностью механизма действия всего класса препаратов – они стимулируют секрецию инсулина независимо от уровня глюкозы крови.

Еще одним объяснением повышения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности

на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины является средство некоторых лекарственных средств этого класса к рецепторам миокарда, а не только к β -клеткам поджелудочной железы. Связывание неселективного препарата сульфонилмочевины с рецепторами в сердечной мышце препятствует ишемическому preconditionированию. Это защитный механизм, посредством которого короткие эпизоды гипоксии, например при стенокардии или коронарной ангиопластике, уменьшают выраженность последующих поражений миокарда в условиях ишемии, в частности при развитии инфаркта миокарда.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) в своих новых рекомендациях 2013 г. подчеркивает, что применение этого класса сахароснижающих средств требует осторожности и предлагает целый ряд более безопасных вариантов

Ингибиторы ДПП-4

В последние годы все большую популярность у врачей и пациентов набирают такие относительно новые сахароснижающие препараты, как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Предварительные данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях с метаболическими конечными точками, показали, что применение ингибиторов ДПП-4 может быть связано с уменьшением частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Целью метаанализа M. Monami и соавт. (2012) была проверка гипотезы о кардиопротекторном эффекте этого класса сахароснижающих средств.

В метаанализ включали опубликованные и неопубликованные исследования длительностью ≥ 24 нед, в которых ингибиторы ДПП-4 сравнивали с плацебо или другими гипогликемическими препаратами, а также в которых сообщалось о частоте серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин.

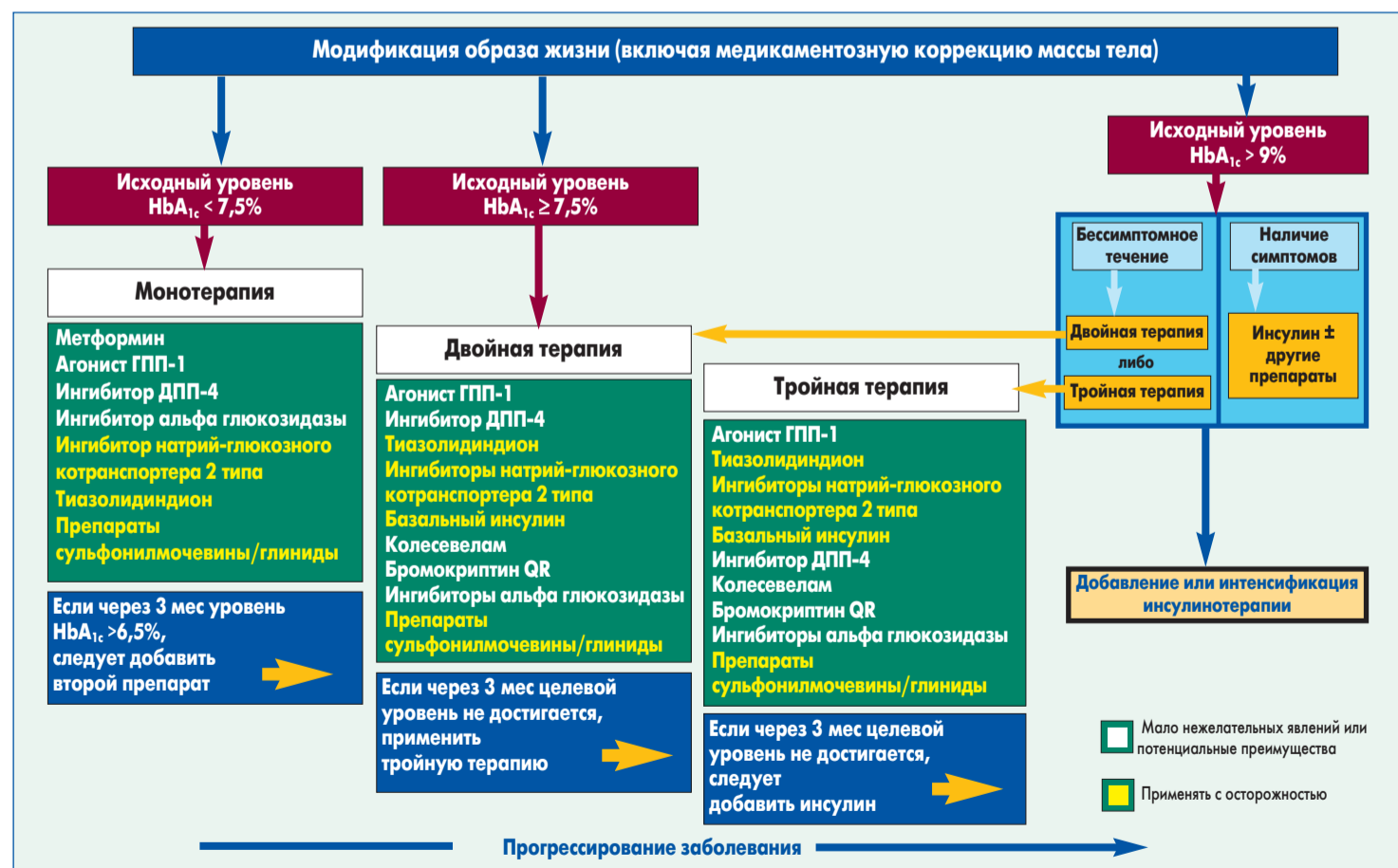


Рис. Рекомендации ААСЕ по лечению СД 2 типа, включая терапию ожирения

Діабет під контролем

але не життя під контролем діабету

Найдено 70 клинических испытаний с участием в общей сложности 41 959 больных (41 307 пациенто-лет) и средним периодом наблюдения 44,1 нед. Из 70 исследований 45 были плацебо-контролируемыми, 18 посвящены сравнению с другими сахароснижающими средствами, в 7 одновременно использовали плацебо-контроль и препараты сравнения. В 7 исследованиях не сообщалось о каких-либо событиях, поэтому они были исключены из анализа. Таким образом, в основной анализ были включены 63 исследования (23 451 пациенто-лет для ингибиторов ДПП-4 и 16 962 для препаратов сравнения/плацебо). Было зарегистрировано 263 и 232 события соответственно.

Анализ показал, что применение ингибиторов ДПП-4 ассоциируется со значительно более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Относительный риск всех серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда, инсульта и смерти от любой причины составил 0,71 (95% ДИ 0,59-0,86), 0,64 (0,44-0,94), 0,77 (0,48-1,24) и 0,6 (0,41-0,88) соответственно.

Снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в результате относительно краткосрочного лечения ингибиторами ДПП-4 оказалось неожиданной находкой, поскольку обычно для обнаружения подобного эффекта у препаратов, влияющих на те или иные факторы сердечно-сосудистого риска, требуется значительно более продолжительное время.

Это позволяет предположить, что ингибиторы ДПП-4, помимо снижения уровня глюкозы крови, а также небольшого благотворного влияния на липидный профиль (M. Mopani et al., 2012) и артериальное давление (E.S. Horton et al., 2010), имеют дополнительные механизмы кардиопротекторного действия. К ним относятся ГПП-1-индуцированная защита миокарда (P.A. Read et al., 2010; G.G. Sokos et al., 2006), улучшение эндотелиальной функции (W. Takasawa et al., 2010), повышение доступности эндотелиальных

клеток-предшественников (G.P. Fadini et al., 2010) и другие независимые от ГПП-1 эндотелиальные эффекты (G.P. Fadini, A. Avogaro, 2011). Некоторые из этих эффектов могут быть очевидными уже в краткосрочной перспективе. Есть сообщения о том, что агонисты рецепторов ГПП-1 способствуют снижению уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о потенциальном противовоспалительном эффекте ГПП-1 (J.D. Wu et al., 2011).

При более благоприятном кардиоваскулярном профиле безопасности ингибиторы ДПП-4 не уступают по гипогликемической эффективности (снижению уровня HbA_{1c}) производным сульфонилмочевины, что убедительно показано в ряде клинических испытаний, посвященных прямому сравнению этих препаратов при их добавлении к метформину. Кроме того, ингибиторы ДПП-4 ассоциируются с гораздо меньшим риском гипогликемии и отсутствием прибавки массы тела (P. Gallwitz et al., 2012; T. Seck et al., 2010; D.R. Matthews et al., 2010; B. Goke et al., 2010). В отличие от препаратов сульфонилмочевины стимуляция секреции инсулина ингибиторами ДПП-4 является глюкозозависимой, т.е. чем выше исходный уровень гликемии, тем сильнее повышается секреция этого гормона.

В алгоритме лечения СД 2 типа, предложенном ААСЕ (2013), ингибиторы ДПП-4 занимают одну из ключевых позиций, являясь препаратами выбора для стартовой монотерапии, комбинированной двойной и тройной терапии, в том числе с препаратами инсулина.

Выбор оптимального партнера для метформина с позиции доказательной медицины

Как уже было отмечено, СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, при котором функция β-клеток неуклонно снижается и возникает необходимость в усилении гипогликемической терапии. Приведенные выше данные убедительно показывают, что с точки зрения кардиоваскулярной безопасности ингибиторы ДПП-4 предпочтительнее препаратов сульфонилмочевины при

добавлении к метформину. Чтобы окончательно убедиться в этом, С.Л. Morgan и соавт. (2014) провели исследование для прямого сравнения препаратов сульфонилмочевины и ингибиторов ДПП-4 при их добавлении к метформину в отношении сердечно-сосудистых исходов и смертности.

Для анализа использовали базу данных CPRD (Clinical Practice Research Datalink), в которой собраны результаты наблюдения большого количества пациентов в условиях реальной клинической практики (на базе более 600 лечебных учреждений). Были отобраны пациенты с СД 2 типа, получавшие ингибиторы ДПП-4 (n=7864; 11 581 пациенто-лет наблюдения) или препараты сульфонилмочевины (n=33 983; 67 123 пациенто-лет наблюдения) в добавление к метформину. Дополнительный анализ был проведен в когортах попарно подобранных больных — по основным характеристикам (по 5447 в каждой группе) и по предрасположенности (по 6901).

Наиболее часто назначаемым препаратом сульфонилмочевины в добавление к метформину был гликлазид (89,2%). Глимепирид, глипизид, глибенкламид и толбутамид применялись значительно реже (6,9-7,1; 2,6; 0,8-1% и 0,4% соответственно). Из ингибиторов ДПП-4 чаще всего назначали ситаглиптин, на который приходилось 74,5-74,6% рецептов; другие препараты этого класса использовались реже: саксаглиптин 12,7-12,9%, вилдаглиптин 8,6-9,3%, линаглиптин 3,5-4%.

Было зарегистрировано 716 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и 1217 случаев смерти. Средняя частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе препаратов сульфонилмочевины составила 11,3 случая на 1000 пациенто-лет по сравнению с 5,3 в группе ингибиторов ДПП-4. Общая смертность составила 16,9 и 7,3 на 1000 пациенто-лет соответственно. Скорректированный относительный риск смерти от любой причины составил 1,357 (95% ДИ 1,076-1,710); 1,85 (ДИ 1,245-2,749) и 1,497 (ДИ

1,092-2,052), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — 1,71 (ДИ 1,280-2,285); 1,323 (ДИ 0,832-2,105) и 1,547 (ДИ 1,076-2,225). То есть при применении трех различных аналитических подходов комбинированная терапия метформин и препаратами сульфонилмочевины ассоциировалась со значительным увеличением риска смерти от всех причин (на 36-85%) по сравнению с лечением метформин и ингибитором ДПП-4.

Авторы отметили, что суточная доза метформина в группе ингибиторов ДПП-4 была на 8-15% выше по сравнению с группой препаратов сульфонилмочевины. Поэтому возможно, что метформин, который, как и ингибиторы ДПП-4, обладает негликемическими кардиопротекторными эффектами, сыграл некоторую роль в снижении риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти.

Таким образом, с точки зрения влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений ингибиторы ДПП-4 являются более предпочтительным выбором для комбинации с метформин, чем препараты сульфонилмочевины, а также альтернативой метформину при его непереносимости или наличии противопоказаний.

Подготовила **Наталья Мищенко**

При возникновении вопросов по препаратам Компании MSD Вы можете обратиться к нам по адресу: МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Н. Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038, www.msd.ua.
Позвонить: Т: +38 (044) 393 74 80, Ф: +38 (044) 393 74 81.
Написать: medinfo@merck.com.
Данный материал предназначен только для специалистов сферы здравоохранения и только для распространения на специализированных медицинских мероприятиях или для публикации в специализированных изданиях.
Авторские права компании © 2014 ТОВ «МСД Украина». Все права защищены.
Материал утвержден к печати: июнь 2014 г.
Материал действителен до: июнь 2015 г.
DIAB-1123814-0000

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера
«Диабетология, тиреологическая, 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 «Медична 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 включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Здоров'я України

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Диабетология, тиреологическая, 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, тиреологическая, метаболические расстройства»?

На какую тему?

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