

Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: как снизить риск и не навредить пациенту?

Ответы на эти вопросы получили участники конференции «Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Применение ситаглиптина при некардиальных проявлениях сахарного диабета 2 типа». Мероприятие, проходившее в Киеве 18-19 декабря 2015 года при поддержке компании «УА «Про-Фарма», собрало ведущих экспертов Украины в области эндокринологии. Слушатели получили возможность посетить доклады члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Маньковского Б. Н., проректора ХМАПО, доктора медицинских наук, профессора Бильченко А. В., заместителя директора по научной работе Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Кравчун Н. А., доцента кафедры эндокринологии Днепропетровской медицинской академии, кандидата медицинских наук Марциника Е. Н., доцента кафедры диабетологии НМАПО им. П. Л. Шупика, кандидата медицинских наук Кондрацкой И. Н., Мориневой С. П. и кандидата медицинских наук Перервы Л. А. Основной фокус в докладах спикеров был на проблемах пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями – на что необходимо обращать внимание врачу-эндокринологу для назначения корректной пероральной сахароснижающей терапии, что говорят обновленные международные рекомендации, как предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы у больных сахарным диабетом. Также отдельный акцент в программе конференции был на теме поражения почек при сахарном диабете. Кроме того, лекторы представили интересные клинические случаи, иллюстрирующие проблемы достижения контроля гликемии у пациентов с различными осложнениями сахарного диабета и пути их решения.

Главный внештатный специалист МЗ Украины по эндокринологии, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П. Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский представил вниманию слушателей два доклада: первый – по кардиоваскулярной безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и практическим аспектам исследования TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, 2015), второй доклад – по гиполипидемической терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Проф. Маньковский напомнил участникам конференции, что СД опасен, в первую очередь, своими хроническими осложнениями – как микро-, так и макрососудистыми. В частности, диабет признан одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболева-

емости и смертности. Неоднократно было показано, что СД в несколько раз повышает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, усугубляет их течение и ухудшает прогноз по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Большинство пациентов с СД 2 типа умирают вследствие сердечно-сосудистых катастроф, поэтому неудивительно, что профилактика кардиоваскулярных осложнений является одной из ключевых задач при ведении таких больных.

Сахароснижающая терапия является основой лечения СД и направлена на предупреждение его осложнений, как острых, которые встречаются сегодня достаточно редко, но представляют непосредственную серьезную угрозу жизни больного, так и хронических, снижающих качество жизни пациентов и сокращающих ее продолжительность. В самом известном диабетологическом иссле-

довании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1997) была продемонстрирована четкая корреляция уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) с частотой микроваскулярных осложнений (диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Так, каждый 1 % повышения показателя HbA1c ассоциируется с увеличением риска микрососудистых осложнений на 37 %. В большинстве последующих масштабных исследований была убедительно доказана возможность снижения риска микроваскулярных осложнений с помощью интенсивного гликемического контроля.

Что же касается влияния сахароснижающей терапии на частоту кардиоваскулярных осложнений, то имеющиеся сегодня данные противоречивы. В некоторых исследованиях были показаны преимущества гликемического контроля, в других – их отсутствие или даже повышение сердечно-сосудистого риска при применении отдельных схем лечения или сахароснижающих препаратов. Объяснить это можно тем, что увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений при СД обусловлено не только и не столько гипергликемией, сколько другими факторами риска – артериальной гипертензией, дислипидемией, курением, генетической предрасположенностью и т.д. Поэтому рассчитывать только на контроль гликемии с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых катастроф у больных СД однозначно не стоит. Необходимо как можно раньше обеспечить надежный контроль как гликемии, так и других факторов риска.

Проф. Маньковский подчеркнул, что при СД неблагоприятное влияние указанных факторов риска в 3-4 раза значительное, чем у лиц без диабета. К тому же необходимость контроля гликемии при СД ни у кого не вызывает сомнений вследствие значительного снижения риска микрососудистых осложнений. Поэтому перед врачом встает вопрос сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии: стараясь максимально снизить риск микроваскулярных осложнений, он не должен поставить пациента под «сердечно-сосудистый удар».

А такая опасность, несомненно, есть. Существенное повышение риска инфаркта миокарда было обнаружено при применении розиглитазона, а в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 2008) агрессивный гликемический контроль привел к значительному повышению сердечно-сосудистой смертности. Розиглитазон был отозван с европейского фармацевтического рынка и практически перестал использоваться в США, а целевые уровни HbA1c, благодаря уроку, полученному в ACCORD, были индивидуализированы. Кроме того, начиная с 2008 г., FDA обязала производителей новых сахароснижающих препаратов проводить до- или постмаркетинговые проспективные клинические исследования по изучению их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности.

Важно подчеркнуть, что целью этих исследований является оценка именно кардиоваскулярной безопасности, а не эффективности препаратов, что обуславливает их определенный дизайн:

- клинические испытания типа «non inferiority», целью которых является показать, что препарат не опаснее плацебо в плане кардиоваскулярных осложнений;
- средняя продолжительность (2-3 года);
- точная длительность наблюдения изначально не устанавливается, а определяется в ходе исследования заранее оговоренным количеством сердечно-сосудистых событий, необходимых для получения адекватных статистических данных; в итоге срок наблюдения представляет собой неточное количество лет;
- участие пациентов с высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском, у которых можно быстрее обнаружить сердечно-сосудистые побочные эффекты;
- добавление исследуемого препарата и плацебо к адекватной стандартной сахароснижающей терапии и минимизация различий между группами по показателям HbA1c, чтобы иметь возможность оценить влияние на кардиоваскулярные исходы непосредственно препарата, а не гликемического контроля в целом;

- адекватный контроль других факторов сердечно-сосудистого риска;
- использование комбинированной первичной конечной точки, включающей частоту случаев инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

Одним из относительно новых классов сахароснижающих препаратов, на который распространяется требование FDA по проспективной оценке кардиоваскулярного риска, являются ингибиторы ДПП-4 – фермента, разрушающего глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Известно, что ГПП-1 вырабатывается L-клетками кишечника и принимает активное участие в регуляции углеводного обмена посредством физиологической глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина, подавления продукции глюкагона, активации центра сытости в гипоталамусе и замедления опорожнения желудка. Подавление активности ДПП-4 способствует повышению активности эндогенного ГПП-1 и, соответственно, нормализации уровня глюкозы в крови. Многочисленные исследования подтвердили эффективность ингибиторов ДПП-4 в улучшении гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа при хорошей переносимости, низком риске гипогликемии и нейтральности в отношении массы тела.

В 2013 году были представлены результаты исследований по оценке кардиоваскулярной безопасности саксаглиптина (SAVOR-TIMI, The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) и алоглиптина (EXAMINE, EXamination of CArdiovascular OutcoMes: AlogliptiN vs Standart of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome), а в 2015 году – по ситаглиптину (TECOS). Клиническое испытание безопасности линаглиптина еще продолжается (CARMELINA, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, 2018), а производитель вилдаглиптина отказался от вывода своего препарата на американский рынок и, соответственно, не обязан выполнять требование FDA.

В исследовании SAVOR-TIMI, в котором приняли участие более 16 тысяч пациентов с СД 2 типа, между группами саксаглиптина и плацебо не было выявлено различий по первичной комбинированной конечной точке (смерть в результате сердечно-сосудистого заболевания, неletalный инфаркт миокарда и неletalный инсульт), однако на фоне приема саксаглиптина была достоверно выше частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (3,5 % по сравнению с 2,8 % в группе плацебо, $p=0,007$).

Исследование EXAMINE по алоглиптину было несколько меньшим по масштабу (примерно 5,3 тысячи пациентов с СД 2 типа), но включало больных с более высоким кардиоваскулярным риском (перенесших в течение последних трех месяцев инфаркт миокарда, острый коронарный синдром либо нестабильную стенокардию). В EXAMINE также не было обнаружено отличий исследуемого препарата от плацебо по влиянию на первичную комбинированную конечную точку, однако при проведении ретроспективного анализа была продемонстрирована тенденция ($p=0,657$, не достоверно) к увеличению количества случаев госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

Завершившееся в прошлом году исследование TECOS включило более 14 тысяч пациентов с СД 2 типа и подтвердило кардиоваскулярную безопасность ситаглиптина. Так, частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей основные серьезные сердечно-сосудистые события, составила 11,4 % в группе ситаглиптина (4,06 события на 100 пациенто-лет) и 11,6 % в группе плацебо (4,17 на 100 пациенто-лет). Общая смертность составила 7,5 % в группе ситаглиптина и 7,3 % в группе плацебо (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,90-1,14; $p=0,88$).

Но после получения результатов исследования SAVOR-TIMI, в котором саксаглиптин достоверно увеличил число случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, исследователей и клиницистов очень интересовал вопрос: не повышает ли ситаглиптин риск развития сердечной не-



Рис. 1. Исследование TECOS: госпитализация по поводу сердечной недостаточности

Примечание: TECOS – Клиническое исследование кардиоваскулярной безопасности ситаглиптина; ITT – выборка «все пациенты, начавшие получать лечение»; OP – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Публикуется по Green J. B. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* July 16, 2015; 322-242

достаточности, т.е. не является ли данный побочный эффект классовым? Для ситаглиптина данные опасения не подтвердились: в группе ситаглиптина в исследовании TECOS не было отмечено повышения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (рис. 1) и смертности от нее, была показана полная сердечно-сосудистая безопасность этого препарата.

Также была подтверждена безопасность ситаглиптина в отношении других потенциальных нежелательных явлений. Так, не было отмечено статистически значимого повышения частоты острого панкреатита, рака поджелудочной железы, другой онкопатологии, инфекций и т.д. Примерно 95 % пациентов в группе ситаглиптина и контроля завершили исследование, что косвенно свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата.

И хотя целью TECOS не была оценка сахароснижающей эффективности ситаглиптина, а исследователи, напротив, старались

минимизировать различия по контролю гликемии между группами, тем не менее в группе ситаглиптина было отмечено снижение на 28 % необходимости добавления других гипогликемических средств и на 30 % – потребности в инициации инсулинотерапии в ходе исследования.

Наконец следует отметить, что когорта исследования TECOS была репрезентативна для общей популяции больных СД 2 типа, поэтому его результаты могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику.

С точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа важно контролировать другие факторы кардиоваскулярного риска – дислипидемию, повышенное артериальное давление, курение, ожирение, нарушения свертывания крови и т.д. Здоровый образ жизни имеет первостепенное значение в коррекции нарушений липидного обмена. Следует убедить пациента в необходимости придерживаться рекомендаций по модификации

образа жизни, включающих гиполипидемическую диету, повышение физической активности, отказ от вредных привычек (уменьшение употребления алкоголя, отказ от курения) и добиваться их выполнения. У пациентов с высоким кардиоваскулярным риском используют медикаментозную терапию: назначают статины, антигипертензивные и антитромботические средства.

На основании ряда исследований, включая UKPDS, самым значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа признана дислипидемия и особенно повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Препаратами первой линии в коррекции этих нарушений у пациентов с СД 2 типа являются статины, поскольку именно этот класс лекарственных средств продемонстрировал наибольшую эффективность в снижении риска кардиоваскулярных событий и смертности. Например, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) применение симвастатина у больных СД обеспечило относительное снижение сердечно-сосудистого риска на 55 %.

Согласно современным рекомендациям, статины показаны всем пациентам с СД 2 типа старше 40 лет независимо от исходного уровня липидов крови, а у пациентов более младшего возраста – при наличии дислипидемии и/или других факторов сердечно-сосудистого риска.

У пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.е. с очень высоким кардиоваскулярным риском, должна быть выбрана агрессивная тактика статинотерапии, подразумевающая снижение уровня холестерина (ХС) ЛПНП менее 1,8 ммоль/л или на 50 % от исходного значения. У лиц с СД без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе целесообразна умеренно-активная тактика со снижением уровня ЛПНП на 30 %.

Статины – высоко безопасный класс препаратов. Риск развития рабдомиолиза, которого долго опасались врачи, на фоне их применения крайне низок. Например,

в Украине таких случаев не наблюдалось вовсе. Статины несколько повышают риск развития новых случаев СД 2 типа (примерно на 10 %), однако преимущества этих препаратов в отношении снижения риска кардиоваскулярных катастроф и смертности существенно перевешивают этот потенциальный риск. А тот факт, что частота возникновения СД 2 типа повышалась только у пациентов с факторами риска этого заболевания, позволяет говорить о том, что статины способствуют более раннему дебюту диабета у предрасположенных лиц, у которых он рано или поздно и так разовьется с высокой долей вероятности.

Однако, несмотря на то, что необходимость активной коррекции дислипидемии декларируется многочисленными международными рекомендациями, ее результаты далеко не всегда удовлетворительны. Так, в исследовании DYSIS (Dyslipidemia International Study, 2008-2009), в которое было включено 22 063 пациента, получавших амбулаторно лечение статинами в 2 954 центрах в Канаде и 11 странах Европы, почти половина (49 %) пациентов, получавших статины, не достигли целевых уровней ХС ЛПНП.

При недостаточной эффективности статинотерапии в высоких дозах для пациентов с СД показана комбинированная гиполипидемическая терапия, например, сочетание статина и эзетимиба – единственного представителя нового класса липидснижающих препаратов с уникальным механизмом действия: влиянием на экзогенный источник ХС в организме путем селективного ингибиования всасывания пищевого и билиарного ХС в кишечнике (рис. 2).

Таким препаратом на украинском фармацевтическом рынке является оригинальный комбинированный препарат эзетимиба и симвастатина Инеджи™ (MSD). Для Инеджи™ убедительно показана способность улучшать показатели липидного спектра крови в сравнении с монотерапией аторвастатином и розувастатином, а также влиять на жесткие конечные точки (частоту инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярную смертность) по срав-

Эзетимиб в комбинации со статином обеспечивает:

- 1 Снижение количества холестерина в печени
- 2 Усиление экспрессии рецепторов ЛПНП
- 3 Повышение выведения ХС ЛПНП

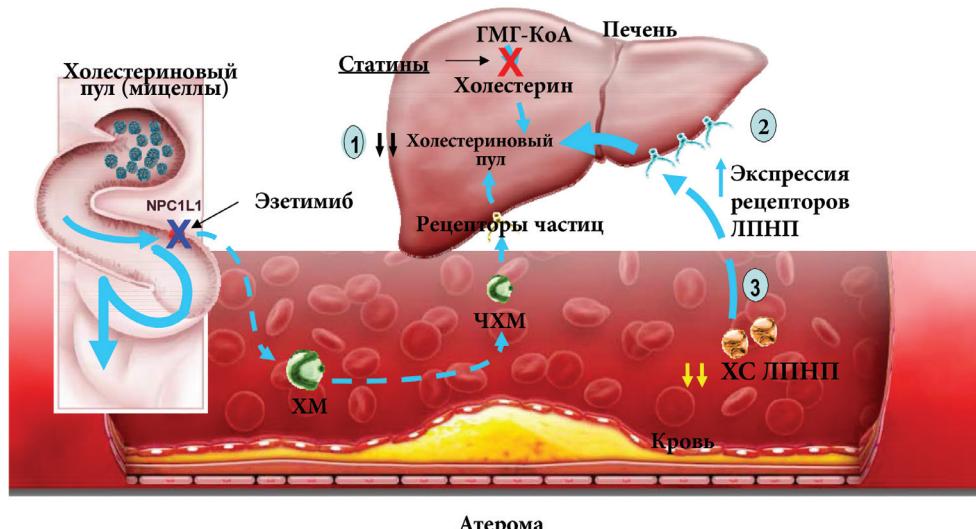


Рис. 2. Механизм гиполипидемического действия эзетимиба и статинов

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ХС – холестерин; NPC1L1 – клетки Ниманна-Пика C1L1; ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил ацетил коензим А; ХМ – хиломикроны; ЧХМ – частицы хиломикронов.

Публикуется по Grigore L. et al. Vas Health Risk Manag. 2008; 4:267–278.

нению с монотерапией статинами. Наиболее выраженное снижение кардиоваскулярных событий было получено у больных СД (снижение абсолютного риска на 5,5%). При этом данная комбинация характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью.

В завершение своего доклада проф. Маньковский Б. Н. сделал вывод о том, что гиперлипидемия является основным фактором ишемической болезни сердца. Именно ХС ЛПНП на основании многих доказательств остается первичной целью лечения дислипидемии. Многие пациенты высокого и очень высокого риска, получающие терапию статинами, не достигают целевых уровней липидов.

Гиполипидемическая терапия с применением комбинации эзетимиба и симвастатина является эффективным терапевтическим средством для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД при недостижении целевых значений ХС ЛПНП на монотерапии статинами.

Заведующий кафедрой терапии и нефрологии, проректор Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко посвятил свое выступление особенностям ведения пациентов с диабетической болезнью почек (ДБП). Проф. Бильченко отметил, что ДБП развивается у 45-50 % пациентов с СД через 10-15 лет адекватной терапии и является основной причиной развития терминальных заболеваний почек и потребности в заместительной терапии.

Он обратил внимание специалистов на необходимость проведения скрининга этого осложнения поскольку, в противном случае оно выявляется уже на поздних стадиях, когда возможности терапии очень ограничены. В качестве скрининговых методов используется определение уровня альбуминурии и расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Наиболее предпочтительной формулой для расчета является формула GFR-EPI (2009),

в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки крови. Расчет рСКФ по этой формуле, по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD), дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, которые были получены при оценке клиренса экзогенных радиоактивных меток ($99m\text{Tc}$ -DTPA), в том числе и при сохранной функции почек.

Развитие ДБП значительно ухудшает прогноз пациентов с СД 2 типа. Риск гипогликемии у больных диабетом увеличивается в 2 раза при нарушении функции почек. Тяжелая гипогликемия и ДБП взаимно потенцируют увеличение риска смерти у больных с СД 2 типа.

Наличие ДБП следует учитывать при назначении как сахароснижающей, так и антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Контроль гликемии – важнейшее условие профилактики ДБП и замедления прогрессирования альбуминурии при ее наличии, однако следует помнить, что не все сахароснижающие препараты разрешены при нарушении функции почек и особенно при почечной недостаточности. Кроме того, при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² необходимо корректировать дозы многих препаратов. Метформин, например, при рСКФ менее 40 мл/мин/1,73 м² следует применять с осторожностью и уменьшением дозы (обычно в 2 раза), а при 30 мл/мин/1,73 м² и ниже – вовсе отменять. ДБП примерно вдвое повышает риск гипогликемии и ее неблагоприятных последствий, поэтому следует избегать препаратов с высоким риском развития этого осложнения, в первую очередь производных сульфонилмочевины. Тиазолидиндоны также нежелательны при патологии почек. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 неэффективны при снижении рСКФ менее 60 мл/мин и имеют ограниченное разрешение к применению. Агонисты рецепторов ГПП-1 данной категории больных не рекомендованы.

Согласно мнению экспертов Американской диабетической ассоциации и Национального почечного фонда США, ингибиторы ДПП-4 имеют потенциальные

Таблица 1. Применение антигипергликемических препаратов у больных с диабетической болезнью почек

Класс препаратов	Особенности применения
Метформин	Применение с осторожностью при СКФ<40 мл/мин/1,73 м ² , ограничение максимальной дозы 1000 мг. Возможный риск лактоацидоза
Сульфонилмочевина	Гипогликемия и аккумуляция препаратов
Инсулин	Гипогликемия, снижение клиренса инсулина пропорционально снижению СКФ
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Не рекомендованы при СКФ<25 мл/мин/1,73 м ²
Глитазоны	Увеличение веса, задержка жидкости, анемия, рефрактерная гипертензия, переломы
ДПП-4 ингибиторы	Данные по безопасности и эффективности есть только по ситаглиптину
ГПП-1 миметики	Не рекомендованы
SGLT2 ингибиторы	Ограничено разрешение к применению

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

Публикуется по Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference, Am J Kidney Dis. 2014;64(4):510-533.

преимущества у больных с ДБП. Из ингибиторов ДПП-4 свою безопасность и эффективность у пациентов с ДБП убедительно доказал только ситаглиптин (табл. 1).

Из антигипертензивных препаратов у пациентов с ДБП предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ или блокаторам рецепторов аngiotензина 2, у большинства больных использовать комбинированную антигипертензивную терапию.

Что касается гиполипидемической терапии, то при ДБП дозу статинов следует корректировать в соответствии с рСКФ. Следует помнить, что фибраты при 4-5 стадии заболевания противопоказаны.

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) более подвержены риску развития побочных эффектов лекарств, возможно, вследствие снижения их экскреции почками, распространенности полипрагмазии и тяжелого коморбидного фона, свойственных этой популяции больных.

Поэтому пациентам с нарушением функции почек ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$), согласно рекомендациям KDIGO (2013), для достижения целевого значения ХС ЛПНП может быть назначена комбинированная гиполипидемическая терапия симвастатином и эзетимибом. Эффективность данной комбинации в снижении больших атеросклеротических и сосудистых событий была продемонстрирована в самом крупном исследовании по эффективности липидоснижающей терапии у пациентов с ХБП – в исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection, 2010).

Заместитель директора по научной работе Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Кравчун Нонна Александровна в своем докладе «Ингибиторы ДПП-4 и контроль СД 2 типа в долгосрочной перспективе» подчеркнула, что инкретин-направлен-

ная терапия занимает прочную позицию в диабетологии на сегодняшний день.

Проф. Кравчун представила вниманию участников конференции результаты исследования ODYSSEE (2014) – трехлетнего обсервационного, нерандомизированного, проспективного, мультицентрового исследования в реальной клинической практике, которое проводилось во Франции. Пациенты, включенные в исследование, получали комбинацию ситаглиптина и метформина или комбинацию препаратов сульфонилмочевины с метформином. В группе сульфонилмочевины 53,9 % составлял гликлазид. Добавление ситаглиптина к метформину обеспечило снижение более чем в два раза риска гипогликемии по сравнению с добавлением препаратов сульфонилмочевины (9,7 % и 21 % соответственно).

Продолжительность соблюдения курса лечения до модификации комбинированной терапии также была в 2 раза дольше при использовании комбинации ситаглиптина и метформина в сравнении с препаратами

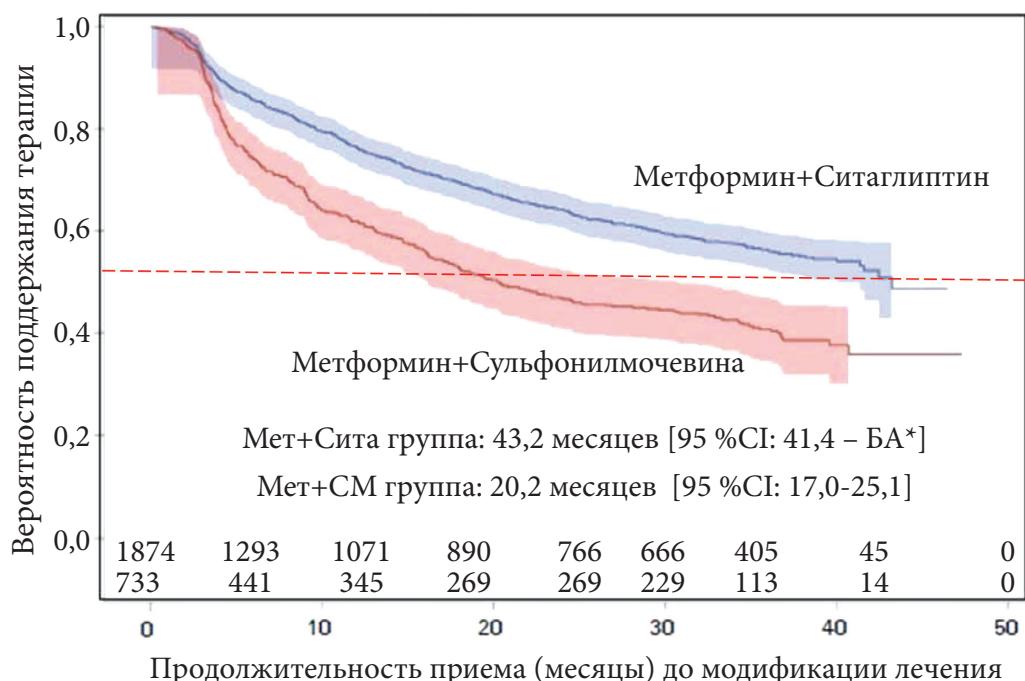


Рис. 3. Оценка продолжительности курса лечения

Примечание: Мет+Сита – терапия комбинацией «метформин+ситаглиптин»; Мет+СМ – терапия комбинацией «метформин+сульфонилмочевина»; * – без анализа.

Публикуется по P. Valensi, et al., Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study, *Diabetes & Metabolism*, 2015 Jun; 41(3):231-8. doi: 10.1016/j.diabet.2015.03.007.

сульфонилмочевины в комбинации с метформином (43,2 месяца в сравнении с 20,2 месяца соответственно, $p<0,0001$) (рис. 3).

Использование ситаглиптина в качестве следующего шага после метформина позволяет отсрочить инсулинотерапию в сравнении с применением препаратов сульфонилмочевины. Так, в семилетнем обсервационном исследовании, в которое было включено 7728 больных диабетом, пациенты на терапии ситаглиптин+метформин имели значительно более низкий риск инициации инсулинотерапии по сравнению с пациентами на терапии сульфонилмочевина+метформин через 6 лет терапии (26,6 % и 34,1 % соответственно, $p=0,003$).

Доцент кафедры эндокринологии Днепропетровской медицинской академии, кандидат медицинских наук Марцинник Евгений Николаевич отметил, что ингибиторы ДПП-4 являются препаратами выбора для лечения пациентов с СД 2 типа пожилого возраста из-за низкого риска гипогликемии. Ситаглиптин может быть использован как первая линия терапии у пациентов с противопоказаниями и непереносимостью метформина (рис. 4).

Доцент Марцинник Е. Н. представил клиническое наблюдение за пациентом в течение 5 лет, который был переведен с комбинации метформина и препарата сульфонилмочевины на препарат Янумет[™] (фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина). Приведенный клинический случай интересен тем, что пациент был профессиональным водителем, для которого крайне важно отсутствие гипогликемий при лечении пероральными сахароснижающими препаратами. Применение Янумета[™] обеспечило эффективный контроль гликемии, снижение веса и исчезновение эпизодов гипогликемии, которые беспокоили пациента на терапии препаратами сульфонилмочевины.

В среднем через 9 лет после дебюта СД 2 типа только 25 % больных, получающих терапию максимальными дозами сахароснижающих препаратов, сохраняют удовлетворительный контроль гликемии.

Прогрессирующее снижение функции бета-клеток у пациентов с большим стажем

Гипогликемия может наблюдаться при использовании ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вместе с сульфонилмочевиной (СМ) или инсулином.

Необходимо снижать дозу СМ/инсулина при начальной комбинированной терапии с данными группами препаратов.

Применение ингибиторов ДПП-4 без СМ имеет очень низкий риск возникновения гипогликемии и может рассматриваться как препарат 1-й линии у пациентов, которые:

- плохо переносят метформин;
- имеют противопоказания к метформину;
- имеют высокий риск возникновения гипогликемии.

Рис. 4. Использование ингибиторов ДПП-4 как препаратов 1-й линии терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

диабета приводит к неизбежности инсулиновой терапии. Несмотря на то, что в настоящее время инсулин является наиболее эффективным агентом в снижении глюкозы, 40-70 % пациентов на инсулинотерапии не достигают удовлетворительного гликемического контроля.

Некоторые пациенты, несмотря на высокие дозы инсулина, нуждаются в добавлении пероральных сахароснижающих препаратов, поскольку дальнейшее повышение дозы инсулина увеличивает риск гипогликемии и вес пациентов. Именно таких больных рассматривала в своем докладе **доцент кафедры диабетологии НМАПО им. П. Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Кондрацкая Ирина Николаевна**. Оптимальной стратегией для пациентов с неконтролируемым СД 2 типа на инсулинотерапии является улучшение гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии и/или увеличения веса. Доцент Кондрацкая И. Н. продемонстрировала результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых добавление ситаглиптина к текущей инсулинотерапии привело к значительному снижению HbA1c, большему количеству пациентов, которые достигли целевых значений гликемии. Кроме того, отсутствовала прибавка в весе и отмечалось меньшее количество гипогликемических событий в сравнении с режимом повышения дозы инсулина (рис. 5).

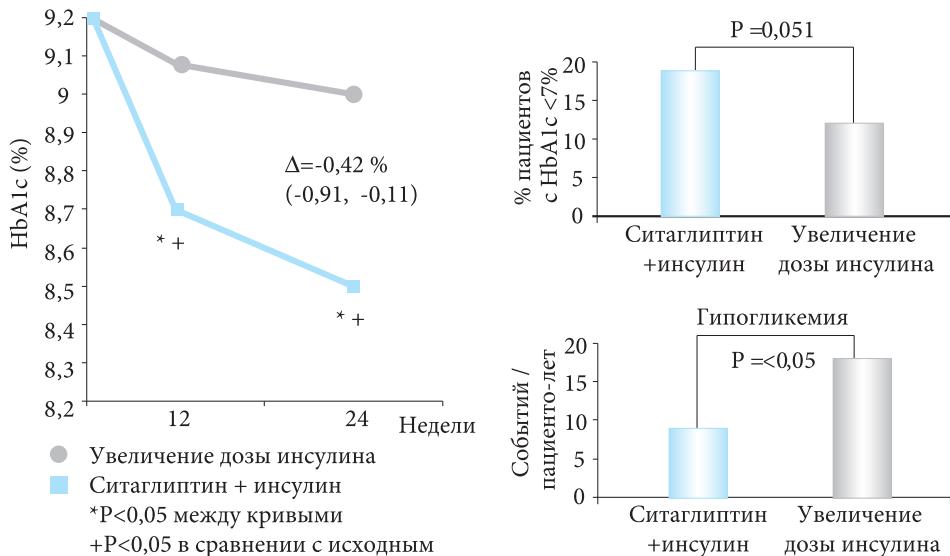


Рис. 5. Динамика уровня HbA1c, гипогликемических эпизодов через 24 недели терапии в исследуемых группах

Также спикер привела данные собственных наблюдений за пациентами с СД 2 типа с неадекватным контролем гликемии на инсулинотерапии, подтверждающие данные клинических исследований. В одном из них была представлена динамика наблюдения в течение шести месяцев за пациентом с сопутствующим нарушением функции печени, у которого добавление ситаглиптина к инсулину НПХ 30/70 2 раза в сутки обеспечило снижение уровня HbA1c на 0,9 % от исходного (с 7,8 % до 6,9 %), при этом отмечалось уменьшение дозы инсулина на 6 ЕД/сутки и отсутствие прибавки веса, которая наблюдалась ранее (+6 кг за 1,5 года) в связи со стартом инсулинотерапии и наращиванием суточной дозы.

Заведующая отделением общей эндокринной патологии и обмена веществ Киевского городского клинического эндокринологического центра Замолотова Ксения Александровна в своем докладе осветила возможности комбинированной терапии ситаглиптином и метформином в контроле гликемии у пациентов с СД 2 типа с высоким HbA1c. Докладчик отметила, что данная комбинация комплементарно действует на все три основные нарушения при СД 2 типа. Взаимодополняющие эффекты ситаглиптина и метформина на концентрации инкретинов были продемонстри-

рованы в исследовании среди пациентов с диабетом, ранее не получавших лечение. Уровни активного ГПП-1 повышались больше у пациентов, получавших комбинацию ситаглиптина и метформина по сравнению с приемом каждого из препаратов по отдельности. Докладчик продемонстрировала исследования, в которых стартовая терапия комбинацией фиксированных доз ситаглиптина и метформина была более эффективна по сравнению с монотерапией метформином в снижении HbA1c, глюкозы плазмы натощак и постпрандимальной гликемии, особенно у пациентов с уровнем HbA1c более 10 %.

В наблюдательной программе «Диа-Да» (2010) применение комбинации ситаглиптина и метформина обеспечило глюкозозависимое снижение HbA1c: у больных СД 2 типа с умеренной декомпенсацией заболевания (HbA1c от 7 до 8 %) 6 месяцев терапии ситаглиптином в комбинации с метформином привели к снижению уровня HbA1c на 1,1 %, а при выраженному нарушении углеводного обмена (HbA1c > 10 %) снижение этого показателя составило 4,1 % (рис. 6). Также доктор Замолотова представила интересный клинический случай пациентки с впервые выявленным СД 2 типа, тяжелой формой, поступившей в стационар в состоянии субкомпенсации, с высоким уровнем HbA1c (13,18 %) и обширной субфасциальной

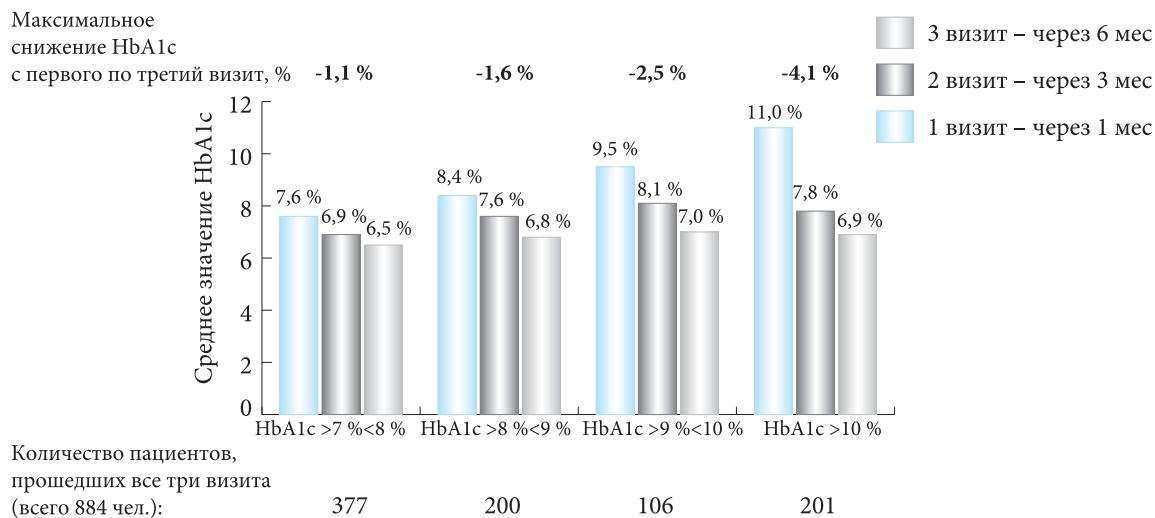


Рис. 6. Динамика доли больных сахарным диабетом 2 типа, достигших различных значений гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на лечении ситаглиптином и метформином

Примечание: * – результаты наблюдательной программы «Диа-Да» по изучению эффективности и безопасности применения препарата из группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина в комбинации с метформином в регионах Российской Федерации. В исследование включено 923 пациента с сахарным диабетом 2 типа на диетотерапии или монотерапии метформином. Продолжительность заболевания в среднем составляла 4,5 года. Всем пациентам была назначена комбинированная терапия ситаглиптином и метформином в течение 6 месяцев. Оценена гипогликемизирующая эффективность, частота побочных явлений, а также удовлетворенность пациентов и врачей проведенным лечением. Через 6 месяцев целевой уровень HbA1c <7% был достигнут у 71 % пациентов при низкой частоте гипогликемических эпизодов (1,2 %), редких других побочных явлениях (0,5 %) и высокой удовлетворенности от проводимой терапии.

гнилостной флегмона спинны. У пациентки на момент постановки диагноза СД 2 типа были выявлены диабетическая нейропатия, макро- и микроваскулярные осложнения диабета. На жизненно необходимую в данной клинической ситуации инсулинотерапию у больной появились неожиданные побочные желудочно-кишечные реакции. После стабилизации состояния пациентке был назначен препарат Янумет™ 50/1000 2 раза в день, а инсулин постепенно отменен. Через три месяца терапии с помощью комбинации ситаглиптина и метформина удалось снизить HbA1c до 8,1 %. Таким образом, данная фиксированная комбинация является эффективной в контроле гликемии у пациентов с СД 2 типа с высоким HbA1c.

Моршнева Светлана Петровна, эндокринолог областного эндокринологического диспансера (Одесса), в своем докладе осветила взаимосвязь эпизодов гипогликемий и нарушений ритма сердца на фоне терапии се-кretагогами. Докладчик отметила, что 5-10 %

тяжелых гипогликемий у больных СД при терапии препаратами сульфонилмочевины и (или) инсулином заканчиваются летально.



Рис. 7. Механизмы увеличения риска сердечно-сосудистых событий при гипогликемии



	Мет	ГПП-1	иSGLT-2	иДПП-4	иАГ	ТЗД	СМ/ГЛ	КОЛСВЛ	БРМКР	Инсулин	ПРАМЛ
Гипогликемия	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Умеренный-высокий Низкий	Нейтральный	Нейтральный	Умеренный высокий	Нейтральный
Вес	Небольшая потеря	Снижение	Снижение	Нейтральный	Нейтральный	Увеличение	Увеличение	Нейтральный	Нейтральный	Увеличение	Снижение
Почки/мочеполовая система	Противопоказания при хронической болезни почек (стадии 3б, 4, 5)	Екзенатид Противопоказан при клиренсе креатинина <30	Генитальные грибковые инфекции	Может понадобиться коррекция дозы (за исключением лингаглиптина)	Нейтральный	Может усилить задержку жидкости	Более высокий риск гипогликемии	Нейтральный	Нейтральный	Более высокий риск гипогликемии и задержки жидкости	Нейтральный
Гастроинтестинальные побочные эффекты	Умеренный	Умеренный	Нейтральный	Нейтральный	Умеренный	Нейтральный	Нейтральный	Низкий	Умеренный	Нейтральный	Умеренный
XCH	Нейтральный		Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Умеренный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный
ССЗ	Польза		Нейтральный	Увеличение ЛПНП	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Безопасен	Нейтральный	Нейтральный
Костная ткань	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Умеренная потеря костной ткани	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный	Нейтральный

 некоторые неблагоприятные эффекты или польза
 назначение с осторожностью
 вероятность неблагоприятных эффектов

Таблица 2. Профили сахароснижающих препаратов (рекомендации ААСЕ, 2015)

Примечание: Мет – метформин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; иSGLT-2 – ингибиторы натрий-глюкозоного котранспортера 2 типа; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4; иАГ – ингибиторы альфа-глюкозидазы; ТЗД – тиазолидиндионы; СМ – сульфонилмочевина; ГЛ – глиниды; КОЛСВЛ – колесевелам; БРМКР – бромкриптин; ПРАМЛ – прамлинтид; XCH – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Смерть может наступить внезапно – по причине фатальной аритмии, связанной с активацией симпатоадреналовой системы и гипокалиемией в ответ на остро возникшую гипогликемию (рис. 7). Докладчик привела клинический случай пациента, у которого эпизоды гипогликемии, возникающие на терапии препаратом сульфонилмочевины, вызывали пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии. Один из таких эпизодов был зафиксирован при одновременном холтеровском мониторировании ЭКГ и суточном мониторировании уровня глюкозы в крови. После перевода на препарат Янумет[™] с препарата сульфонилмочевины нарушений ритма и гипогликемий не было зафиксировано.

Кандидат медицинских наук, эндокринолог городской клинической больницы № 2 (г. Харьков) Перерва Лариса Анатольевна осветила подходы к ведению пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями в Украине и в других странах мира. Спикер отметила, что при диабете сердечно-сосудистые заболевания встречаются в 2-5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом внезапная сердечная смерть среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50 %. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) среди больных с СД в 1,5-2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. Сердечная недостаточность встречается в 4 раза чаще

у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2 типа в возрасте до 65 лет, чем в общей популяции (по данным Фремингемского исследования).

В обновленных руководствах по ведению пациентов с СД 2 типа (ADA, EASD, IDF, AACE, NICE, рекомендациях Канадской диабетической ассоциации) рекомендована индивидуализация целевых показателей гликемии, основной фокус сделан на сердечно-сосудистую безопасность и минимизацию риска гипогликемий. Ингибиторы ДПП-4 представлены во всех руководствах в качестве второй линии терапии как препараты с лучшим профилем безопасности в отношении риска гипогликемий, побочных эффектов и нейтральные в отношении веса (табл. 2).

Докладчик представила клинический случай пациентки с СД 2 типа с ИБС и перенесенным стентированием коронарных артерий с неадекватным гликемическим контролем на двойной терапии субмаксимальной дозой препарата сульфонилмочевины и метформином. Учитывая наличие тяжелого сердечно-сосудистого заболевания, дальнейшее повышение дозы сульфонилмочевины нецелесообразно из-за увеличения риска гипогликемий и связанных с ними кардиоваскулярных осложнений. Пациентка была переведена на тройную терапию с использованием фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина и субмаксимальной дозой препарата сульфонилмочевины, на которой удалось достичь контроля гликемии. Таким образом, добавление ситаглиптина как третьего компонента сахароснижающей терапии является предпочтительным в ситуациях, когда нужно безопасно достичь компенсации углеводного обмена, отсрочить начало инсулинотерапии и снизить риск кардиоваскулярных исходов у больных СД 2 типа.

Подытоживая представленную экспертами в области эндокринологии информацию, можно сделать вывод, что профилактика сердечно-сосудистых осложнений остается важнейшей задачей в лечении пациентов с СД 2 типа, однако очень важно взвешивать пользу и риск каждого вмешательства. При выборе сахароснижающей терапии предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим низкий риск ги-

погликемии и доказанную кардиоваскулярную безопасность. Таким препаратом является ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (Янувия™, MSD). Для комплексного снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2 типа рекомендовано использовать препараты для контроля других факторов риска, в первую очередь статины или комбинацию статина с эзетимибом при недостижении целевых значений ХС ЛПНП.

Подготовлено редакцией журнала «Диабет Ожирение Метаболический синдром» по материалам конференции «Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Применение ситаглиптина при некардиальных проявлениях сахарного диабета 2 типа».



Дана інформація підлягає демонстрації особисто зареєстрованим/ ідентифікованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках розміщення в спеціалізованих ресурсах для таких фахівців. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які відкривають доступ до неї невизначеному колу осіб заборонено. Данна інформація надана компанією Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до призначення лікарського засобу пацієнтам.

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «МСД Україна», Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп.1, м. Київ, Україна, 03038, тел/факс +38 044 393 74 80, www.msd.ua.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам + 38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: 10.2020

Матеріал придатний до: 10.2022

UA-DSM-00004

