



Всесторонний контроль сахарного диабета 2 типа: сложная задача – простое решение

Необходимость длительного применения противодиабетических препаратов определяет высокую значимость не только их эффективности, но и безопасности в долгосрочной перспективе. Рассмотрению наиболее оптимальной терапевтической тактики, позволяющей снизить риск развития осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании AstraZeneca в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2019 г.). Симпозиум прошел под председательством главного внештатного эндокринолога Москвы, главного врача эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА.



Д.м.н., профессор
Т.Ю. Демидова

Клинические подходы к лечению сахарного диабета 2 типа: базовые принципы и прогресс

университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА. Кроме того, диагностика СД нередко запаздывает – более половины не знают о наличии заболевания, что дает основание предположить у них высокую вероятность развития множественных осложнений уже на момент постановки диагноза. Контроль гликемии ассоциируется со снижением риска развития осложнений СД, что демонстрируют результаты целого ряда классических исследований – UGDP, UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE. Особого внимания, по словам докладчика, заслуживают данные проспективного исследования UKPDS, в котором были продемонстрированы преимущества интенсивного контроля гликемии в отношении профилактики осложнений диабета. Доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% уменьшает риск развития инфаркта миокарда на 16%, микрососудистых осложнений – на 25%, любых осложнений, связан-

ных с диабетом, – на 12%¹. «На протяжении многих десятилетий концепция „уровень гликемии: чем ниже, тем лучше“ стала вектором для размышлений о том, что надо для пациента с диабетом», – уточнила профессор Т.Ю. Демидова. С 1970 по 2000 г. стратегия лечения СД 2 типа включала в себя несколько шагов. Соблюдение диеты и повышение физической активности, что было направлено на борьбу с инсулинорезистентностью, затем применение производных сульфонилмочевины в качестве препаратов первой линии, метформина у страдающих ожирением, инсулина. Расширение знаний о патогенезе СД 2 типа привело не только к разработке новых препаратов, но и совершенствованию лечебных алгоритмов. В 2005 г. впервые были опубликованы российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа, которые впоследствии неоднократно обновлялись. В них в качестве препарата первой линии указан

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается одной из глобальных медико-социальных проблем, поскольку его распространенность неуклонно возрастает. Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в мире насчитывается порядка 425 млн пациентов с СД 2 типа. «В России таких больных более 4 млн, при этом почти 20% населения находятся в стадии предиабета», – подчеркнула в начале выступления заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского

¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

метформин. Пошаговое, эмпирическое лечение сменилось более актуальным многофакторным подходом. Противодиабетическая стратегия подвергалась систематизации. «Были расставлены новые акценты – фокус на время, что подразумевает раннюю интенсификацию лечения, и фокус на безопасность, что предполагает минимизацию риска гипогликемий», – пояснила докладчик.

С 2008 г. стало обязательным подтверждение сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. В связи этим были проведены три крупных международных исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2): в 2015 г. исследование EMPA-REG OUTCOME, в 2017 г. программа CANVAS, в 2019 г. исследование DECLARE-TIMI. Их результаты доказали протективные эффекты эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы. «Теперь мы можем говорить об органопротекции. Получается, что на основании достижений в области защиты органов-мишеней мы выходим уже на преферендную персонализированную терапию», – констатировала профессор Т.Ю. Демидова.

По мнению выступающей, именно дапаглифлозин стал своеобразным двигателем довольно быстрого и прогрессивного изменения взглядов на алгоритмы ведения пациентов с СД 2 типа.

Дапаглифлозин был зарегистрирован в России в 2014 г. Пятилетний опыт клинического применения

свидетельствует о его эффективности в снижении HbA1c, массы тела, артериального давления (АД). Хороший профиль безопасности, прежде всего в отношении риска гипогликемий и сердечно-сосудистых рисков, подтвержден в ряде рандомизированных клинических исследований²⁻⁴. Поэтому дапаглифлозин (Форсига) стал первым представителем ингибиторов НГЛТ-2, включенным в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Его применение возможно на всех этапах СД 2 типа.

В обновленных алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов 2017 г. помимо своевременной интенсификации лечения и минимизации риска гипогликемий особое внимание уделяется персонализированному подходу к выбору целей терапии и сахароснижающих препаратов, раннему старту интенсивной терапии, в том числе с использованием рациональных комбинаций препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. По мнению профессора Т.Ю. Демидовой, это закономерно, поскольку у каждого пациента с диабетом отмечаются не только метаболические проблемы, глюкозотоксичность, но и параллельно развивающаяся патологическая картина на уровне миокарда, почек и т.д.

Безусловно, дапаглифлозин и другие ингибиторы НГЛТ-2 стали новым инструментом в лечении кардиоренометаболического синдрома. Они имеют несколько ключевых эффектов: снижают уровень глюкозы в крови, массу тела, АД, улучшают функцию бе-

та-клеток поджелудочной железы, являются кардио- и нефропротекторами⁵.

Результаты исследования DECLARE стали причиной обновления руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации 2019 г. Согласно данному документу, ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) целесообразно назначать для улучшения гликемического контроля и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа и дополнительными факторами риска развития атеросклеротических заболеваний⁶.

В российских рекомендациях 2019 г. указано, что выбирать терапию следует исходя из целевого уровня HbA1c и ведущей сочетанной патологии. Поэтому приоритетное место у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми факторами риска в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отводится ингибиторам НГЛТ-2.

В настоящее время в рамках программы DapaCare проводятся исследования дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Запущена также серия механических исследований DapaMech, в которых оценивается влияние дапаглифлозина в дозе 10 мг. Предполагается, что результаты исследований дадут дополнительное понимание механизмов сердечно-сосудистых эффектов данного ингибитора НГЛТ-2.

² Del Prato S., Nauck M., Durán-García S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1.2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

⁴ Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. ID 37.

⁵ Škrčić M., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.

⁶ Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. ID S0735-1097(19)33877-X.

**Сложен ли выбор сахароснижающей терапии в современных условиях?**

Для того чтобы более детально обсудить, как и когда лучше назначать современные препараты, Ашот Мусаевич МКРТУМЯН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, и Нина Александровна ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, выбрали для выступления форму научной дискуссии. Профессор А.М. Мкртумян сделал акцент на значении глюкоцентрического подхода при лечении СД 2 типа, отметив, что в основе многих нарушений, происходящих у пациентов с диабетом, лежит гипергликемия. Именно хроническая гипергликемия является основной причиной развития целого ряда микро- и макрососудистых осложнений, многие из которых с течением времени становятся виновниками летального исхода. Так, согласно данным регистра сахарного диабета за 2017 г., среди причин смерти больных СД 2 типа пальму первенства удерживает хроническая сердечная недостаточность (28,6%). «Борясь с гипергликемией, снижая уровень глюкозы в крови, мы предотвращаем развитие осложнений и сердечно-сосудистых исходов», – подчеркнул докладчик.

Профессор Н.А. Петунина согласилась с позицией А.М. Мкртумяна в этом вопросе, уточнив, что значимость раннего и жесткого гликемического контроля в снижении риска развития осложнений была доказана в хрестоматийном исследовании UKPDS¹. Важно и то, что эффект гликемического наследия в виде снижения связанной с диабетом смертности на 9%, микрососудистых осложнений – на 24%, инфаркта миокарда – на 15% сохранялся и через десять лет после окончания исследования.

Кроме того, проведенный поэтапный отбор основных факторов риска для 280 случаев ишемической болезни сердца у 2683 пациентов показал, что помимо повышенного уровня HbA1c к таковым следует отнести дислипидемию, повышенное АД, курение, возраст и пол¹.

Общеизвестно, что подавляющее большинство (65–85%) больных СД 2 типа имеют повышенный уровень холестерина в крови и АД, а также избыточную массу тела. Это обуславливает актуальность использования сахароснижающих препаратов, обеспечивающих многофакторное управление заболеванием. Именно к таким препаратам относятся ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых является дапаглифлозин. Преимущество дапаглифлозина заключается в значимом снижении уровня гликированного гемоглобина, артериального давления и индекса массы тела.

Согласно результатам исследований, добавление дапаглифлозина к метформину способствовало бо-

лее длительному удержанию гликемического контроля по сравнению с использованием комбинации метформина и глипизида. При этом разница в эффекте сохранялась в течение четырех лет наблюдения. Не менее важные результаты получены в отношении динамики массы тела. Через четыре года различия между группами составило 3,65 кг в пользу дапаглифлозина^{2,7}. Кроме того, по мнению профессора Н.А. Петуниной, с позиций современного понимания причин развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа не менее значим такой параметр, как вариабельность гликемии. В связи с этим немаловажными являются данные, продемонстрировавшие, что терапия дапаглифлозином снижает вариабельность гликемии⁸.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, возможно, наступает время, когда не уровень HbA1c, а вариабельность гликемии будет рассматриваться в качестве маркера оценки качества лечения.

Частота гипогликемий – один из основных параметров безопасности терапии. В ряде исследований J. Wan и соавт. (2016) по оценке применения дапаглифлозина в месяц Рамадан⁹, установлено, что добавление дапаглифлозина к метформину характеризовалось низким риском гипогликемий. Так, в группе дапаглифлозина риск гликемии снизился на 76% по сравнению с группой производных сульфонилмочевины⁹.

Основные классы пероральных сахароснижающих препаратов, такие как метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторы НГЛТ-2, эффективно

⁷ Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

⁸ Li F.F., Gao G., Li Q. et al. Influence of dapagliflozin on glycemic variations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Res*. 2016. Vol. 2016. ID 5347262.

⁹ Wan Seman W.J., Kori N., Rajoo S. et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia // *Diabetes Obes. Metab*. 2016. Vol. 18. № 6. P. 628–632.



Сателлитный симпозиум компании AstraZeneca

снижают уровень гликированного гемоглобина. «Однако попробуйте найти больного СД 2 типа, который не страдал бы ожирением и имел бы нормальные значения артериального давления. К сожалению, в клинической практике такие пациенты встречаются редко. Между тем из всех вышеперечисленных классов препаратов только ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 продемонстрировали способность снижать и гликированный гемоглобин, и массу тела, и артериальное давление^{10,11}», – констатировал профессор А.М. Мкртумян.

Как отметила профессор Н.А. Петунина, ингибиторы НГЛТ-2, действительно, оказывают тройное действие. Однако не следует забывать еще об одном классе препаратов – агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, также способных снижать массу тела и артериальное давление.

Профессор А.М. Мкртумян не стал отрицать инновационные возможности агонистов рецепторов ГПП-1, однако обратил внимание на низкую приверженность больных такой терапии. Как показал ретроспективный анализ баз данных MarketScan Commercial и Medicare Supplemental по инициации терапии разными классами сахароснижающих препаратов, уже в первый год наблюдения наиболее низкая приверженность отмечалась у получавших агонисты рецепторов ГПП-1 (34%) по сравнению с принимавшими ингибиторы ДПП-4 (47,3%), производные сульфонилмочевины (41,2%), тиазолидиндионы (36,7%). Таковая отсутствовала в течение второго года наблюдения¹².



Д.м.н., профессор А.М. Мкртумян



Д.м.н., профессор Н.А. Петунина

Профессор Н.А. Петунина в свою очередь отметила уникальность механизма действия ингибитора НГЛТ-2, который через фармакологическую глюкозурию, способствуя осмотическому диурезу, натрийурезу, урикозурии, выделению мочевой кислоты, обеспечивает нефро- и кардиопротекцию¹¹. Эффективность и безопасность дапаглифлозина подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований. Можно ли их экстраполировать на всю популяцию пациентов?

Отвечая на поставленный вопрос, профессор Н.А. Петунина отметила, что особый интерес представляют результаты исследования GLORIA.

GLORIA – первое наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование по оценке изменения показателей клинических исходов на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с СД 2 типа, не контролируемым на фоне текущей терапии, в российской реальной клинической практике¹³. В исследование включили 992 па-

циента с СД 2 типа, европеоидной расы (91,2%), в большинстве своем – женского пола (59,1%). Средний возраст участников составил $56,20 \pm 6,72$ года, масса тела – $96,70 \pm 18,63$ кг, уровень HbA1c – $8,32 \pm 1,38\%$, систолическое АД – $137,0 \pm 13,1$ мм рт. ст., диастолическое АД – $84,00 \pm 8,08$ мм рт. ст.

У 372 пациентов отмечены микрососудистые осложнения, у 338 – макрососудистые. Пациенты получали сердечно-сосудистую и сахароснижающую терапию инсулином (31,58%), бигуанидами (60,8%), производными сульфонилмочевины (29%), ингибиторами ДПП-4 (5,5%), агонистами рецепторов ГПП-1 (0,7%).

Согласно полученным данным, при оценке клинической эффективности дапаглифлозина уровень HbA1c снизился на 0,9% от исходного. Кроме того, у пациентов, принимавших дапаглифлозин, отмечалось снижение массы тела – в среднем на 3 кг. Прием дапаглифлозина сопровождался достоверным уменьшением систолического и диастолического

эндокринология

¹⁰ Fadini G.P., Sciannameo V., Franzetti I. et al. Similar effectiveness of dapagliflozin and GLP-1 receptor agonists concerning combined endpoints in routine clinical practice: a multicentre retrospective study // Diabetes Obes. Metab. 2019 [Epub ahead of print].

¹¹ Vallon V., Thomson S.C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition // Diabetologia. 2017. Vol. 60. № 2. P. 215–225.

¹² Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M. et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus // Adv. Ther. 2014. Vol. 31. № 12. P. 1287–1305.

¹³ Анциферов М.Б., Квасников Б.Б. Первые результаты наблюдательного ретроспективного исследования по оценке эффективности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной практике РФ (исследование GLORIA) // Фарматека. 2019. Т. 26. № 4. С. 35–45.



АД – медиана разницы между достигнутыми и исходными значениями составила 6,5 и 4,5 мм рт. ст.¹³ Важно, что частота гипогликемий у пациентов, принимавших дапаглифлозин в разных режимах, была крайне низкой – два случая. Установлено также, что дапаглифлозин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метформином увеличивал шансы на достижение целевых значений HbA1c. Таким образом, можно сделать вывод, что данные об эффективности и безопасности дапаглифлозина, полученные в условиях реальной клинической практики, совпали с результатами рандомизированных клинических исследований. По словам профессора А.М. Мкртумяна, уникальный механизм действия и солидная доказательная база, собранная в отношении препарата, дают основание утверждать, что раннее назначение дапаглифлозина, способствующего улучшению контроля гликемии, снижению массы тела и артериального давления, позволит реализовать цели лечения, особенно успешно – в комбинации с метформином. Известно, что комбинация «дапаглифлозин + метформин» характеризуется комплементарным механизмом действия^{14, 15}. Фиксированные комбинации ингибиторов НГЛТ-2 с метформином представляют большой интерес в плане повышения приверженности лечению. Примером такой фиксированной комбинации является препарат Сигдуо Лонг. Одна таблетка препарата содержит 5 мг дапаглифлозина и 1000 мг метформина либо 10 мг дапаглифлозина и 1000 мг метформина. Препарат Сигдуо Лонг имеет удобный режим приема – один раз в день во время завтрака. Комбинированный препарат Сигдуо Лонг обеспечивает снижение уровня гликированного гемогло-

бина до 2% после начала лечения¹⁶. Профессор Н.А. Петунина, вновь акцентируя внимание участников симпозиума на преимуществах дапаглифлозина, подчеркнула, что его эффективность в снижении гликемии не зависит от длительности СД 2 типа, гликемического статуса пациента и предшествующей сахароснижающей терапии.

Более того, полученные в ходе исследования DERIVE результаты позволили внести изменения в инструкцию по применению препарата Форсита (дапаглифлозин). Теперь его можно назначать пациентам со скоростью клубочковой фильтрации 45–60 мл/мин/1,73м².

Заключение

В настоящее время при выборе терапии СД 2 типа оценивается не только сахароснижающая эффективность препаратов, но и их сердечно-сосудистая безопасность, риск развития гипогликемий и увеличения массы тела на фоне их применения. Дапаглифлозин является первым активным и высокоселективным ингибитором НГЛТ-2 обратимого действия. Благодаря независимому от секреции инсулина механизму действия дапаглифлозин характеризуется минимальным риском гипогликемий по сравнению с традиционными сахароснижающими препаратами. По этой причине дапаглифлозин может стать оптимальным препаратом для комбинации с другими пероральными сахароснижающими лекарственными средствами. Наиболее удачной считается комбинация дапаглифлозина с метформином – препарат Сигдуо Лонг.

Подводя итог, профессор А.М. Мкртумян констатировал, что пять лет применения дапаглифлозина в отечественной клинической практике окончательно определили пять главных его преимуществ: значимое снижение гликированного гемоглобина, индекса массы тела, артериального давления, низкий риск гипогликемий, наличие в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Профессор Н.А. Петунина в свою очередь добавила, что шансы на достижение и поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД 2 типа при использовании ингибитора НГЛТ-2 возрастают.

Результаты многочисленных исследований и пятилетний опыт применения дапаглифлозина в отечественной клинической практике как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии подтвердили эффективное снижение гликемии при низком риске гипогликемий. Дополнительными преимуществами препарата являются снижение массы тела и артериального давления без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Важно, что его отмены не требуется у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 45–60 мл/мин/1,73м². Благодаря натрийуретическому эффекту и способности снижать массу тела и АД дапаглифлозин является препаратом выбора у больных СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность этих преимуществ делает оправданным использование дапаглифлозина при инициации и интенсификации терапии СД 2 типа.

¹⁴ Plosker G.L. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2012. Vol. 72. № 17. P. 2289–2312.

¹⁵ Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin // *Diabetes Care*. 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.

¹⁶ Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.



СЕГОДНЯ ДЛЯ ЗАВТРА



 1 раз в день
СИГДУОЛОНГ®
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)



Информация предназначена только для работников здравоохранения.
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению препаратов.
ООО «АстраЗенка Фармэсэтикалз» - Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
30 этаж, БЦ «Око», СМТК. Тел.: +7 (495) 799 56 99, www.astrazeneca.ru
FOR RU-5867/ Дата одобрения 17.09.2019/ Дата истечения 16.09.2021/