# Современные стратегии менеджмента сахарного диабета 2 типа. Глюкоцентричность и органопротекция – альтернатива или союз для блага пациента?

В рамках IX Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» 7 сентября 2022 г. при поддержке компании «Сервье» состоялась пленарная лекция, посвященная современным стратегиям менеджмента сахарного диабета (СД) 2 типа. Перед аудиторией выступил эксперт международного класса в области диабетологии, профессор Университета Лестера (Великобритания) Камлеш ХУНТИ. Он подробно рассказал об эпидемиологии СД 2 типа и его осложнений, о современных терапевтических возможностях в лечении СД 2 типа, в том числе о роли и месте производных сульфонилмочевины. В ходе лекции были даны исчерпывающие рекомендации по преодолению терапевтической инертности, достижению оптимального гликемического контроля и снижению сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа.

В начале своего выступления профессор К. Хунти отметил, что сахарный диабет (СД) 2 типа признан эпидемией ХХІ века. Данная патология и сопутствующие метаболические нарушения значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт¹.

Установлено, что раннее начало фармакотерапии СД 2 типа способствует улучшению гликемического контроля и снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Так, в ряде исследований показано, что на фоне интенсивного лечения СД 2 типа уменьшались показатели смертности от любых причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС, и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>2-6</sup>.

В исследовании UKPDS было продемонстрировано, что достижение ранней (в дебюте СД 2 типа) компенсации гипергликемии ассоциировано со значительным сокращением риска развития микро- и макрососудистых осложнений. При этом положительные эффекты своевременной интенсивной сахароснижающей терапии сохранялись в течение длительного времени. Так, спустя десять лет от завершения наблюдения

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R.K., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375 (9733): 2215–2222.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352 (9131): 854–865.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.1993; 329 (14): 977–986.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2545–2559.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2560–2572.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (2): 129–139.

в группе интенсивной терапии риск развития микро- и макрососудистых осложнений и исходов, связанных с СД 2 типа, оставался ниже, чем у получавших традиционную терапию. Был сделан вывод о последействии ранней интенсивной сахароснижающей терапии в отношении клинических исходов СЛ 2 типа<sup>7</sup>.

Целями терапии СД 2 типа являются не только достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и поддержание его в течение длительного времени.

Реализация концепции ранней комбинированной терапии позволяет достигать поставленных целей. Так, в исследовании EDICT у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа одновременный прием метформина, пиоглитазона и эксенатида (тройной комбинации сахароснижающих препаратов) оказался более эффективной стратегией, чем классический ступенчатый подход. У получавших тройную терапию были более низкими не только уровень HbA1c, но и частота гипогликемий<sup>8</sup>.

Кроме того, ранняя интенсивная терапия СД 2 типа обеспечивает долгосрочные преимущества в отношении контроля факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно результатам долгосрочного исследования,

эффективное управление артериальным давлением, уровнем липидов и глюкозы на раннем этапе СД 2 типа снижало риск развития микро- и макрососудистых осложнений. В случае ранней коррекции факторов риска гликемический контроль сохранялся в течение 27 лет, контроль артериального давления — в течение 10 лет, уровня липидов — в течение 18 лет<sup>9</sup>.

Аналогичные результаты получены в исследовании Steno-2. У пациентов с СД 2 типа интенсивная комплексная терапия (сахароснижающая, гиполипидемическая, ранняя антигипертензивная и антитромботическая) уменьшала риск возникновения сердечной недостаточности на 70%, инсульта на 69%<sup>10</sup>.

В группе интенсивного терапевтического вмешательства продолжительность жизни пациентов увеличивалась на восемь лет<sup>11</sup>.

Далее профессор К. Хунти рассмотрел вопрос о терапевтической инертности в диабетологической практике.

Метаанализ результатов 24 исследований с участием 369 251 пациента из 20 стран мира, в котором оценивали достижение целевых показателей HbA1c, артериального давления, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и др., рекомендо-

ванных экспертами Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета и Национального института здравоохранения и передового опыта для больных СД 2 типа, показал, что целевой гликемии достигали 42,8% (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 38,1-47,5%), артериального давления - 29,0% (ДИ 22,9-35,9%), ХС-ЛПНП – 49,2% (ДИ 39,0-59,4%). Анализ данных наглядно продемонстрировал, что, несмотря на разработанные эффективные подходы к лечению СД 2 типа, в клинической практике частота достижения основных целевых показателей не повысилась<sup>12</sup>.

Основной причиной такой ситуации считается терапевтическая инертность, или неспособность своевременно начать или усилить терапию.

Согласно данным систематического обзора, среднее время до интенсификации лечения после выявления уровня HbA1с выше целевого составило более одного года (от 0,3 до 7,2 года и более)<sup>13</sup>.

В глобальном проспективном обсервационном исследовании DISCOVER оценивались схемы лечения и уровни HbA1с на протяжении 36 месяцев у 14 687 пациентов с СД 2 типа из 37 стран, которые начали получать сахароснижающую те-

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (15): 1577–1589.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Abdul-Ghani M.A., Puckett C., Triplitt C., et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (3): 268–275.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Khunti K., Kosiborod M., Ray K.K. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (6): 1337–1341.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Oellgaard J., Gæde P., Rossing P., et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. Diabetologia. 2018; 61 (8): 1724–1733.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B., et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. Diabetologia. 2016; 59 (11): 2298–2307.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Khunti K., Ceriello A., Cos X., De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2018; 137: 137–148.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (2): 427–437.

рапию второй линии. По окончании первой и перед началом второй линии сахароснижающей терапии уровень HbA1c составлял от 8,0 до 8,5%. Через шесть месяцев от начала лечения и на протяжении 36 месяцев он снизился, но не достиг оптимальных значений. Был сделан вывод, что отсутствие интенсивной сахароснижающей терапии на раннем этапе ухудшает прогноз у пациентов с СД 2 типа<sup>14</sup>.

К последствиям терапевтической инертности также следует отнести развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышение смертности. Согласно данным ретроспективного исследования, задержка в интенсификации лечения увеличивала риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. При отсрочке интенсификации лечения через пять лет у пациентов с СД 2 типа достоверно повышался риск развития инфаркта миокарда (67%), инсульта (51%), сердечной недостаточности (64%). При этом среди лиц с впервые диагностированным СД 2 типа у 22% имел место неудовлетворительный гликемический контроль в течение двух лет, у 26% он никогда не достигался $^{15}$ .

По словам профессора К. Хунти, данные эффективности лечения СД 2 типа в клинических исследованиях и повседневной

практике значительно различаются. Спрогнозированный результат в повседневной практике при проведении типичного клинического исследования – снижение уровня HbA1c на 1,04%, в реальной клинической практике – на 0,52%, то есть в два раза меньше.

Разница в эффективности лечения в исследованиях и клинической практике в 75% случаев обусловлена низкой приверженностью лечению, в 25% – исходными характеристиками пациентов<sup>16</sup>.

Британские ученые на основании биохимических тестов оценили степень приверженности лечению в реальной клинической практике. В целом 28% пациентов с СД 2 типа не были привержены лечению пероральными сахароснижающими, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Неприверженность лечению была наибольшей для статинов, наименьшей – для пероральных сахароснижающих препаратов. Уровень HbA1c и липидов, соотношение «альбумин/креатинин в моче» были достоверно выше у не приверженных лечению<sup>17</sup>.

Данные систематического обзора, включавшего восемь наблюдательных исследований с участием 318 125 пациентов с СД 2 типа, также подтверждают расхождение данных в отношении эффективности лечения в исследованиях и повседневной клинической практике. Доля пациентов с низким уровнем приверженности составляла 37,8%. Хорошая приверженность терапии ассоциировалась со снижением относительных рисков на 28% и смертности от всех причин на 10%. Высокая степень приверженности лечению была связана со снижением риска смерти от всех причин и госпитализаций. Таким образом, от приверженности лечению напрямую зависят его эффективность и соответственно прогноз заболевания<sup>18</sup>.

На любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Модифицировать терапию СД 2 типа необходимо на регулярной основе каждые три — шесть месяцев<sup>19</sup>.

Принципы поддержания целевого уровня гликемии и позиционирование различных сахароснижающих препаратов в зависимости от преобладающей клинической проблемы также отражены в российских национальных рекомендациях по лечению СД 2 типа. Если уровень НЬА1с достигает целевых значений или превышает индивидуальный целевой менее чем на 1%, можно начать с монотерапии (в отсутствие противопоказаний приоритетным препаратом для большинства пациентов остается метформин). Если исходный уровень HbAlc превышает

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Charbonnel B.H., Chen H., Cid-Ruzafa J., et al. Treatment patterns and glycated haemoglobin levels over 36 months in individuals with type 2 diabetes initiating second-line glucose-lowering therapy: the global DISCOVER study. Diabetes Obes. Metab. 2022.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 2015; 14: 100.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Carls G.S., Tuttle E., Tan R.-D., et al. Understanding the gap between efficacy in randomized controlled trials and effectiveness in real-world use of GLP-1 RA and DPP-4 therapies in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2017; 40 (11): 1469–1478.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Patel P., Gupta P., Burns A., et al. Biochemical urine testing of adherence to cardiovascular medications reveals high rates of nonadherence in people attending their annual review for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (6): 1132–1135.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Khunti K., Seidu S., Kunutsor S., Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2017; 40 (11): 1588–1596.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41 (12): 2669–2701.

## ДИАБЕТОН® ИВ 60

### ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии<sup>1</sup>

▶ ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

#### Показания к применению\*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



1. Zассагой F et al. Diobetes Obes Metab. 2020;22(12):2417-2426. Doc 10.1117/dom.14.99.

Краткая справочная информация по безопасности — Диабетов' MS. MI-23561-52749-17361(2)

СОСТАР. Одна заблена с модифицированным высобождением содемит с инаказия — 60 мг. восомо втемние решеста, в том честе некторы моженидет (ПОКАЗАННЯ К ПРИМЕННЯМ). У виронит саморный диабет 2 типа (СД2) при недостатичной эффективности инеговератия, бизическом нагругом и онижения выдом тем. Профиламатика остомнений смарати инеговератия, бизическом нагругом и онижения выдом тем. Врофиламатика остомнений смаратика профиламатика остомнений смаратика профиламатика остомнений смаратика профиламатика остомнений и должной предмей сегонен. Рекоминдуется проведение притеры потомнения рекомондуется инеговератика должного променений профиламатика остомнений разрем потомнения профиламатика остомнений профиламатика остомнения профиламатика об мг. посменой вероиз променений профиламатика остомнения профиламатика об мг. посменой вероиз об мг. посменой вероиз профиламатика об мг. посменой вероиз об мг. посменой вероиз профиламатика об мг. посменой вероиз об мг. посменой вероиз профиламатика об мг. посменой вероиз об мг. посменой вероиз профиламатика об мг. посменов профиламатика об мг период трудного вохраживания (см. раздел бертильность, берененность и выглации: возраст де 38 лет, непереносность выгозы, дефецит ликтам, клюков газактовыя и въестое дозминаться и институции и интривенного эксерния растора и постатальнации и интривенного эксерния растора и постатальнации и интривенного эксерния растора и институции в интривенного эксерния растора и институции и интривенного эксерния растора и интривенного эксерния растора и устатальнации и интривенного эксерного растора и интривенного верхинаться объемность при назвечения гликариза принятильная пационального регодатального регодата





индивидуальный целевой на 1,0-2,5%, в качестве стартового лечения следует рассмотреть комбинацию двух сахароснижающих препаратов. При использовании комбинированной терапии необходимо учитывать рекомендации о персонализации выбора препарата, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и гипогликемии.

В последние годы проведены исследования по оценке влияния поддержания компенсации гликемии и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа. В частности, установлены ограничения кардиоцентричного подхода. Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 должны быть включены в терапевтический план пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом особое внимание следует уделять улучшению гликемического контроля. При снижении уровня НЬА1с на 0,9% можно ожидать уменьшения относительных рисков основных сердечно-сосудистых событий на 33%<sup>20</sup>.

Наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами второй линии являются производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы дипептидилпептидазы  $4^{21}$ .

В исследовании ADVANCE продемонстрировано сохранение эффективности в отношении снижения уровня HbA1c при использовании ПСМ гликлазида модифицируемого высвобождения (МВ). В части исследования с оценкой сахароснижающей терапии пациенты, включенные в группу интенсивного гликемического контроля, в качестве основного препарата получали гликлазид МВ (Диабетон МВ). В течение трех лет на фоне терапии уровень HbA1c снизился с 7,3 до 6,5%. На протяжении пяти лет он оставался в пределах 6,5% и менее. Результаты исследования ADVANCE также свидетельствуют о низком риске сахароснижающей терапии гликлазидом MB<sup>5</sup>.

В ряде исследований доказано благоприятное влияние гликлазида на сердечно-сосудистый риск. Согласно данным систематического обзора и сетевого метаанализа, среди ПСМ гликлазид характеризуется наименьшим риском развития сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных<sup>22</sup>.

В 2019 г. опубликованы данные крупного метаанализа, включавшего 229 рандомизированных клинических исследований. Исследователи сравнивали 24 сахароснижающих препарата в отношении показателей гликемии, динамики массы тела и частоты гипогликемий у 121 914 пациентов с СД 2 типа. Гликлазид продемонстрировал мощный сахароснижающий эффект по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов и характеризовался меньшим риском развития гипогликемий по сравнению с другими ПСМ<sup>23</sup>.

Результаты исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, подтверждают большую эффективность гликлазида МВ у больных СД 2 типа по сравнению с ситаглиптином. При сопоставимости исходных характеристик (индекс массы тела, средняя длительность диабета, уровень HbA1c, возраст, пол и т.д.) у пациентов группы гликлазида МВ вероятность достижения уровня НbA1с менее 7% была выше на 35%. Кроме того, этот эффект сохранялся и после 12 месяцев лечения.

Важным преимуществом гликлазида перед другими представителями ПСМ является нейтральное влияние на массу тела<sup>5</sup>. Подводя итог, профессор К. Хунти еще раз подчеркнул, что СД 2 типа характеризуется прогрессирующим течением. Ранние профилактические вмешательства и жесткий контроль гликемии и факторов риска связаны с более длительным положительным эффектом. При выборе сахароснижающей терапии следует принимать во внимание как глюко-, так и кардиоцентричный подход. На сегодняшний день важным условием ведения пациентов с СД 2 типа является индивидуальный и многофакторный подход. «Более раннее и адекватное терапевтическое вмешательство способно значительно повысить шансы пациента с СД 2 типа на достижение целей лечения, а также снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений», - отметил в заключение докладчик. @

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. J. Am. Heart Assoc. 2019; 8 (12): e012356.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Khunti K., Godec T.R., Medina J., et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. Diabetes Obes. Metab. 2018; 20 (2): 389–399.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Simpson S.H., Lee J., Choi S., et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (1): 43–51.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V., et al. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 105 (5): 1213–1223.