



Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: что нового?

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины. На примере данных исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE рассматриваются различные стратегии достижения контроля гликемии и профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Описан клинический случай применения гликлазида МВ (Диабетон МВ) у пациента с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Показано, что терапия Диабетон МВ в комбинации с метформином эффективна в достижении целевого уровня HbA1c, обеспечивает постоянный гликемический контроль, минимизирует частоту гипогликемий, безопасна в отношении диабетических осложнений. Удобная форма Диабетона МВ 60 мг повышает приверженность пациентов лечению.

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание, опасное своими микро- и макрососудистыми осложнениями. Вопросы лечения СД 2 типа актуальны для огромного числа людей: высокие темпы роста заболеваемости позволяют говорить о глобальной эпидемии диабета [1, 2, 3]. Гипергликемия – главный клинический симптом заболевания. Основной целью терапии СД 2 типа является оптимальный контроль гликемии для предупреждения или замедления развития осложнений СД 2 типа. Однако существует ряд не-

решенных проблем, связанных с достижением целевого метаболического контроля [4, 5, 6].

Появление в последние годы большого числа сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия до некоторой степени облегчило лечение СД 2 типа. При выборе препарата необходимо учитывать такие характеристики, как сахароснижающая эффективность, пути метаболизма и выведения, безопасность, дополнительные метаболические эффекты. Серьезную проблему, особенно при лечении пациентов старшей возрастной группы, представляют осложнения сахароснижающей фарма-

котерапии – гипогликемические состояния [7, 8, 9].

Следует отметить наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [11]. Так, распространенность ИБС среди больных СД 2 типа в 2–4 раза выше, чем в среднем в популяции, риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз, а мозговых инсультов – в 4–7 раз [3, 10]. Это обуславливает высокие требования к кардиоваскулярной безопасности препаратов (табл. 1). Кроме того, необходимо учитывать пути метаболизма препарата, характеристики его метаболитов, поскольку при нарушении функции печени и почек использование некоторых препаратов ограничено [12]. Например, противопоказанием для назначения метформина является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, уровень креатинина в сыворотке выше 124 мкмоль/л для женщин и 133 мкмоль/л для мужчин [4, 5].

Результаты ключевых исследований – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) и Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) – позволили



значительно расширить наши представления о природе, эволюции и последствиях СД 2 типа и явились важным вкладом в решение проблемы контроля гликемии. Данные этих исследований заслуживают пристального внимания и должны учитываться в повседневной клинической практике [7, 8, 13, 14]. В британском проспективном исследовании диабета UKPDS, в котором принимали участие пациенты с впервые выявленным СД 2 типа (то есть без тяжелых осложнений), были продемонстрированы преимущества жесткого и непрерывного контроля гликемии как надежного метода профилактики хронических диабетических осложнений [14, 15]. В ходе исследования было установлено, что риск развития заболеваний, обусловленных макро- и микрососудистыми осложнениями диабета, был ниже именно у тех пациентов, у которых был достигнут лучший контроль гликемии, более того, любое снижение уровня HbA1c способствовало уменьшению сосудистого риска. Согласно результатам долгосрочного (20 лет) наблюдения пациентов, участвовавших в UKPDS, в группе лиц, изначально получавших интенсивную сахароснижающую терапию, наблюдались более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми пациентами, у которых применялся стандартный терапевтический подход [15, 16].

В других исследованиях, в отличие от UKPDS, участвовали пациенты со средней длительностью заболевания 8–10 лет и факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [7, 8, 17] (табл. 2). Подчеркнем: именно такой профиль больного с СД 2 типа чаще всего встречается в повседневной практике. Как продемонстрировали результаты исследования VADT, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [13].

Таблица 1. Риск развития первого инфаркта миокарда на фоне применения различных сахароснижающих препаратов*

Риск развития первого инфаркта миокарда	Общее (нескорректированное) ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ОШ (95% ДИ)
Старые препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глибурид)	2,59 (2,28–2,95)	2,07 (1,81–2,37)
Новые препараты сульфонилмочевины (гликлазид, глимепирид)	1,96 (1,47–2,61)	1,36 (1,1–1,84)
Глиниды	1,88 (1,25–2,82)	1,38 (0,90–2,11)
Розиглитазон	–	1,43 (0,98–01,2)

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* Адаптировано по [24], [25].

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE

Параметр	UKPDS	VADT	ACCORD	ADVANCE
Число пациентов	4209	1791	10251	11140
Средний возраст на момент включения, годы	53	60	62	66
Средняя длительность СД на момент включения, годы	0	11,5	10	8,5
Средняя длительность исследования, годы	~ 10	5,6	3,4	5
HbA1c на момент включения, %	7,1	9,4	8,1	7,5
HbA1c при завершении исследования (интенсивная терапия / стандартная терапия), %	7,9 / 7,0	6,9 / 8,4	6,4 / 7,5	6,5 / 7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	45	35	32

Итоги исследования ACCORD позволяют предположить, что интенсивное лечение, направленное на достижение целевого уровня HbA1c $\leq 6\%$, может иметь опасные последствия, по крайней мере у лиц старшего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с многочисленными факторами сердечно-сосудистого риска [7, 8]. Однако следует отметить, что применявшаяся в исследовании ACCORD терапевтическая тактика сопровождалась достаточно быстрым темпом снижения HbA1c: в течение года показатель снизился с 8,3 до 6,4% (на 1,9%). Результаты исследования ADVANCE, в котором изучалось применение гликлазида МВ (Диабетон МВ) – препарата суль-

фонилмочевины нового поколения – открывают новые перспективы в лечении СД 2 типа и профилактике сосудистых осложнений, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [7, 17]. В исследовании ADVANCE уровень HbA1c снижался постепенно в группе интенсивного контроля (терапия основывалась на применении Диабетона МВ) в среднем до показателя 6,5% (результат квалифицировался как достижение поставленной цели). У пациентов в группе стандартного лечения уровень HbA1c удалось снизить в среднем до 7,3%. Важно, что режим интенсивного контроля гликемии, основанный на использовании Диабетона МВ, позволил достичь целевого зна-



Таблица 3. Доля пациентов с СД 2 типа, достигших целевых уровней HbA1c на момент завершения исследования ADVANCE

Уровень HbA1c	Интенсивный контроль гликемии, основанный на применении Диабетона МВ (n = 4499)	Стандартное лечение, основанное на рекомендациях (n = 4372)
≤ 7%	81,1%	50,2%
≤ 6,5%	64,9%	28,8%
≤ 6%	21,3%	8,4%

чения HbA1c 6,5% у гораздо большего числа пациентов с СД 2 типа, чем стандартное лечение (табл. 3). В соответствии с предложенной схемой титрования дозы на момент завершения периода наблюдения большинство пациентов (70%) в группе интенсивного контроля получали Диабетон МВ в дозе 120 мг в сутки утром во время завтрака. В целом проблема выбора оптимального сахароснижающего препарата у пациента с СД 2 типа по-прежнему остается весьма актуальной для практического здравоохранения. Рассмотрим вопросы подбора сахароснижающей терапии на примере случая применения Диабетона МВ у пациента с СД 2 типа.

Пациент В., 52 года

Жалобы: на общую слабость, периодическую потливость во второй половине дня, которые сопровождаются чувством голода, прибавку в весе, повышенный аппетит.

Новая форма гликлазида МВ Диабетон МВ 60 мг при сохранении всех преимуществ лекарственного средства с модифицированным высвобождением обеспечивает дополнительную эффективность терапии благодаря простоте титрации дозы (максимальная терапевтическая доза 120 мг достигается приемом 2 таблеток).

Анамнез. В 2005 г. диагностирован СД 2 типа, наряду с немедикаментозными методами рекомендован метформин с постепенным увеличением дозы до 2000 мг/сут, уровень гликемии находился в пределах 7,0–11,0 ммоль/л. Год назад был назначен глибенкламид. В начале 2011 г. по результатам ЭКГ диагностирован инфаркт миокарда неустановленной давности. Пациент работает руководителем предприятия; курит (до 2 пачек в день).

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь с 2002 г. При физикальном обследовании выявлено: состояние больного удовлетворительное, ИМТ 30,2 кг/м², окружность талии 100 см. Кожные покровы чистые, видимых отеков нет. При аускультации легких и сердца изменений не выявлено. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 19 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту. Артериальное давление (АД) – 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Текущая терапия. Глибенкламид 10,5 мг в сутки, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, Небиволол 10 мг/сут, Эналаприл 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты: гликемия натощак – 9,1 ммоль/л, HbA1c – 7,9%; суточная микроальбуминурия (МАУ) – 192 мг/сут; биохимический анализ: общий белок – 76,6 г/л, билиру-

бин общий – 5,65 ммоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л, креатинин – 122 мкмоль/л, АЛТ – 55 ЕД/л, АСТ – 48 ЕД/л, амилаза – 70 ЕД/л, глюкоза – 8,3 ммоль/л, ХС – 5,9 ммоль/л, ТГ – 2,8 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,5 ммоль/л, СКФ – 62 мл/мин/1,73м². Консультация окулиста, заключение: OD – препролиферативная ретинопатия, OS – непролиферативная ретинопатия.

Пациенту была назначена комбинированная сахароснижающая терапия, одним из компонентов которой являлся глибенкламид. Функционирование бета-клеток поджелудочной железы играет ключевую роль как в течении СД 2 типа, так и в ответе на все виды терапии [5, 18]. Наличие в островках Лангерганса достаточного количества функционально активных бета-клеток является необходимым условием реализации фармакологического эффекта препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), наиболее известных и широко применяемых в терапии СД 2 типа. Важно, что ПСМ позволяют быстро снизить уровень гликемии у больных СД 2 типа. Применяющиеся в клинической практике сахароснижающие препараты эффективны в отношении контроля гликемии, однако по уровню безопасности они существенно отличаются друг от друга [4, 6]. Гликемический профиль нашего пациента свидетельствует о выраженных колебаниях гликемии в течение дня (от 3,1 до 13,5 ммоль/л), тем более что пациент отмечал симптомы гипогликемии: периодическое чувство голода, усиление потливости во второй половине дня. Хорошо известно, что гипогликемия является лимитирующим фактором любой сахароснижающей терапии. К примеру, глибенкламид – высокоэффективный препарат в снижении гликемии, что обусловлено низкой обратимостью связывания препарата с SUR-рецептором. Длительная связь с рецептором приводит



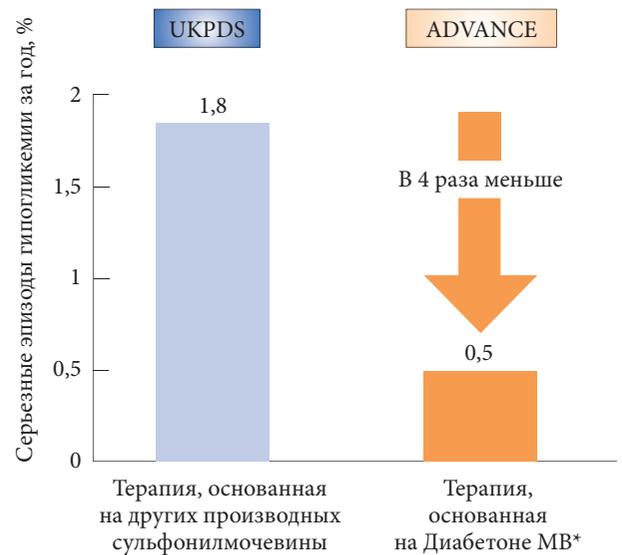
к пролонгированной секреторной активности и гиперинсулинемии, что чревато высоким риском развития гипогликемий, а в прогностическом плане – быстрым истощением функции бета-клеток [19, 20]. Это особенно опасно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [6, 8, 21].

Особого внимания заслуживает тот факт, что стратегия достижения гликемического контроля, предложенная в исследовании ADVANCE и основанная на применении Диабетона МВ, ассоциировалась с очень низким риском гипогликемий при одновременном обеспечении эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа [7, 17]. Более того, в ходе исследования ADVANCE было зафиксировано вчетверо меньше эпизодов гипогликемий, чем в исследовании UKPDS, при этом пациенты группы интенсивного контроля в исследовании ADVANCE достигли более низкого уровня HbA1c (рис. 1).

В данном клиническом случае важным обстоятельством, влияющим на выбор антидиабетической фармакотерапии, являлось наличие у пациента микроальбуминурии (стадия с относительно низким риском развития терминальной почечной недостаточности). Нарушение функции почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающего препарата [4, 6]. В этой связи отметим: результаты ADVANCE продемонстрировали, что можно не только предотвратить прогрессирование диабетической нефропатии, но и вызвать ее обратное развитие у пациентов СД 2 типа старше 60 лет с высоким сердечно-сосудистым риском и длительным течением заболевания. Стратегия лечения СД 2 типа, основанная на применении Диабетона МВ, привела к снижению микроальбуминурии на 9% ($p = 0,018$), макроальбуминурии (протеинурии) на 30% ($p < 0,001$). Более того, в группе интенсивного контро-

ля гликемии регрессия нефропатии отмечалась у 62% пациентов, при этом у большинства из них (57%) уровень альбуминурии нормализовался. Следует отметить, что ренопротективный эффект доказан только для пациентов с уровнем HbA1c $< 7\%$, при более высоком уровне гликемии благоприятные почечные эффекты теряются. Все эти данные свидетельствуют о том, что применение Диабетона МВ позволяет решить еще одну важную задачу – улучшение отдаленных исходов СД 2 типа. Кроме того, опыт исследования ADVANCE показал, что Диабетон МВ в различных ситуациях обеспечивает эффективный и безопасный гликемический контроль, независимо от предшествующего лечения. Успех фармакотерапии сахарного диабета 2 типа напрямую зависит от приверженности пациента лечению и четкого выполнения всех рекомендаций врача [5, 6]. Как правило, пациенты с СД 2 типа вынуждены ежедневно принимать не только сахароснижающие средства, но и, например, антигипертензивные, гипопиридемические препараты. С появлением новой формы Диабетона МВ 60 мг появилась реальная возможность повысить приверженность пациента лечению и улучшить контроль гликемии. Хороший гликемический контроль достигается при приеме 1–2 таблеток Диабетона МВ 60 мг утром 1 раз в сутки.

Новая форма гликлазида Диабетон МВ 60 мг при сохранении всех преимуществ лекарственного средства с модифицированным высвобождением (однократный суточный прием, эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений) обеспечивает дополнительную эффективность терапии благодаря простоте титрации дозы (максимальная терапевтическая доза 120 мг достигается приемом 2 таблеток). Кроме того, таблетку Диабетона МВ 60 мг можно



* 4 таблетки утром во время завтрака у 70% участников исследования.

Рис. 1. Частота тяжелых гипогликемий в исследованиях ADVANCE и UKPDS

делить пополам, что позволяет сохранить весь диапазон дозировок – от 30 мг до 120 мг. Препарат характеризуется отличной переносимостью даже в высоких дозах, при этом отмечается очень низкая частота гипогликемий.

В обсуждаемом клиническом случае наиболее целесообразным представляется назначение дополнительно к метформину Диабетона МВ 60 мг (1 таблетка) во время завтрака. Стоит принять

Стратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений, что позволяет рекомендовать Диабетон МВ в качестве препарата выбора среди ПСМ для терапии больных СД 2 типа, особенно с признаками сердечно-сосудистой патологии, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с выраженными факторами риска ССЗ.

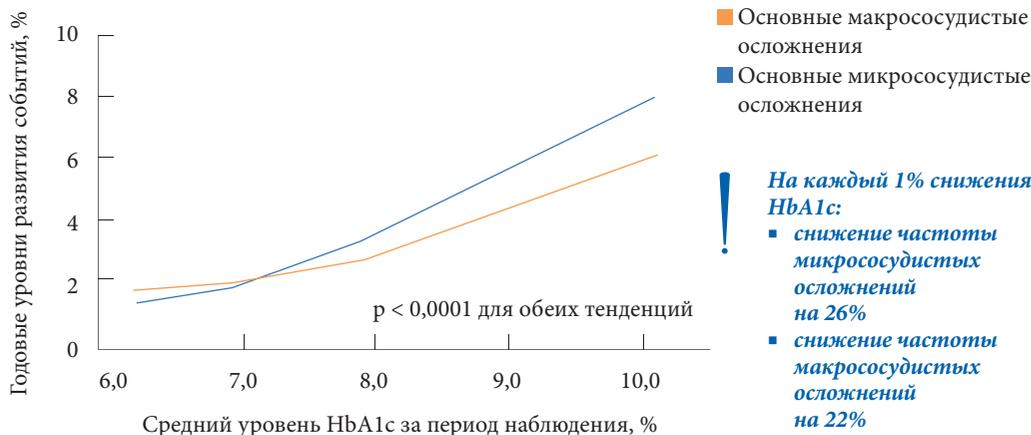


Рис. 2. Годовые уровни развития микро- и макрососудистых событий в зависимости от средней концентрации HbA1c в исследовании ADVANCE

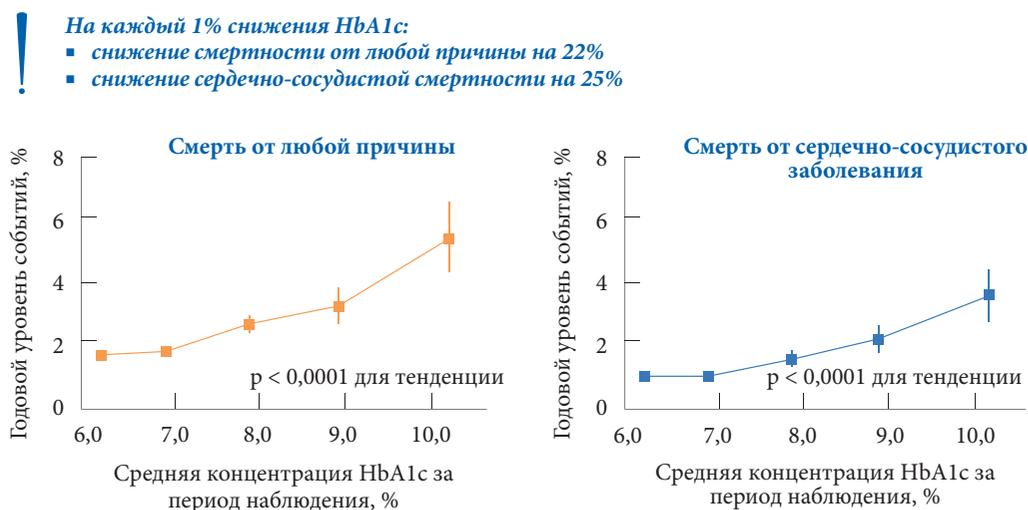


Рис. 3. Годовые уровни смертности в зависимости от средней концентрации HbA1c в исследовании ADVANCE

ли липидного спектра, уменьшилась концентрация креатинина в плазме крови (102 мкмоль/л), увеличилась СКФ (80 мл/мин/1,73м²), величина МАУ снизилась с 192 до 80 мг/сут, что явно указывает на нефропротективный эффект проводимой терапии Диабетом МВ 60 мг. Пациенту было рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Позволяет ли терапия с добавлением Диабетона МВ длительно поддерживать контроль гликемии? Чтобы ответить на этот вопрос, обратимся к результатам исследования ADVANCE. Значения HbA1c, которые были достигнуты к концу первого года наблюдения в группе интенсивной терапии (6,5%), сохранялись на протяжении всего исследования – в течение 5 лет. Полученные результаты продемонстрировали клиническую и прогностическую эффективность Диабетона МВ: в рамках исследования ADVANCE показано, что уменьшение уровня HbA1c на 1% приводило к снижению риска микро- и макрососудистых событий на 26% и 22% соответственно, снижению сердечно-сосудистой смертности на 25%, общей смертности на 22% (рис. 2, 3). Стратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений, что позволяет рекомендовать Диабетон МВ в качестве препарата выбора среди ПСМ для терапии больных СД 2 типа, особенно с признаками сердечно-сосудистой патологии, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с выраженными факторами риска ССЗ. В заключение подчеркнем: сахарный диабет 2 типа представляет серьезную угрозу здоровью населения Российской Федерации. Применение новой формы Диабетона МВ 60 мг позволяет решить основную задачу лечения пациентов с СД 2 типа: достижение и поддержание безопасного, долгосрочного контроля гликемии с целью снижения сосудистого риска и улучшения прогноза. 🌟

во внимание, что спектр показаний к применению Диабетона МВ расширился в результате открытия новых положительных эффектов и механизмов действия препарата и на данный момент включает профилактику сосудистых осложнений СД 2 типа. Наличие в молекуле препарата азобициклооктановой группы обеспечивает антиоксидантные и вазопротекторные свойства Диабетона МВ [21, 22]. Следует отметить антиатерогенный эффект Диабетона МВ: в терапевти-

ческих концентрациях препарат значительно увеличивает время задержки между воздействием на ЛПНП прооксидантов и началом окисления. Этот эффект, как показало исследование, не воспроизводится при приеме других ПСМ.

При повторном обследовании пациента через 3 месяца удалось добиться снижения уровня HbA1c (7,3%), гипогликемических эпизодов не отмечалось. Через 6 месяцев уровень HbA1c составил 7,0%, улучшились показате-

Литература
→ С. 66–67

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PIRENAXIL AND DIAMICRON MV CONTROLLED BY ALLIATION



- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



на правах рекламы



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.