



# Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: потенцирование сахароснижающих эффектов или патогенетический подход?

В.В. Фадеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Валентин Викторович Фадеев, walfad@mail.ru

Для цитирования: Фадеев В.В. Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: потенцирование сахароснижающих эффектов или патогенетический подход? // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 25. С. 50–54.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-25-50-54

*Статья посвящена проблеме лечения сахарного диабета 2 типа в современных условиях. Комплексное воздействие рассматривается в контексте сложных и неоднозначных представлений о патогенезе и сущности заболевания, согласно которым гипергликемия является лишь одним из многочисленных проявлений метаболических расстройств, развивающихся у таких пациентов. Изложен собственный взгляд на патогенетический подход к терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа – назначение сразу нескольких препаратов с разными сахароснижающими механизмами. Обосновывается предпочтение фиксированных комбинаций с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистый риск.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2, метформин, сердечно-сосудистый риск

## Концепция комбинированной терапии в клинической медицине

Назначение сразу нескольких препаратов по поводу одного заболевания противоречит принципу разумной достаточности клинического вмешательства. Действительно, если целевой уровень необходимого параметра на определенном этапе болезни, продолжительность которого непредсказуема, эффективно контролируется одним средством, зачем использовать несколько? Однако нередко современные рекомендации предлагают начинать лечение с двух препаратов. В качестве примера можно привести терапию артериальной гипертензии [1]. Причин для этого много, три из них:

- 1) два препарата в меньших дозах обеспечивают гипотензивный эффект, сопоставимый с эффектом одного препарата в большой дозе, но с более низкой вероятностью развития побочных реакций;
- 2) варьирование доз с увеличением до максимальной позволяет получить

более стойкий гипотензивный эффект;

- 3) два препарата способствуют более длительной стабилизации артериального давления.

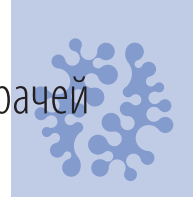
Важно отметить, что эти три причины касаются лишь целевого параметра – уровня артериального давления. Однако комбинированная терапия имеет явные и быстро ощутимые преимущества не только в отношении суррогатных целей, но и в отношении отдаленных прогнозов. Известно, что повышение артериального давления – проявление системного процесса со множеством компонентов: почечным, эндокринным, неврогенным и др. Закономерно встает вопрос: если патогенез артериальной гипертензии мультифакториальный, почему в процессе лечения оказывается воздействие только на один фактор? Такая терапия позволит контролировать артериальное давление какое-то время, но не будет являться патогенетической и тем

более этиотропной, направленной на причину развития заболевания. Таким образом, монотерапия преимущественно является симптоматической, и если есть возможность влиять сразу на несколько компонентов заболевания, то необходимо ею воспользоваться.

## Целевые параметры контроля при сахарном диабете 2 типа

Уровни глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) признаны основными параметрами текущего контроля при проведении сахароснижающей терапии. Это положение, судя по всему, останется неизменным. Однако важно понимать, что гипергликемия лишь проявление системного метаболического расстройства, традиционно называемого сахарным диабетом, что нашло подтверждение в многочисленных клинических исследованиях и позволило поставить под сомнение глюкозоцентрическую теорию, доминировавшую в диабетологии на протяжении XX в.

Установлено, что достижение нормогликемии не снижает риск сердечно-сосудистой смерти, не предотвращает прогрессирование атеросклероза и его осложнений. В связи с этим полагают, что атеросклероз правильнее относить не к осложнениям сахарного диабета 2 типа, а к ассоциированным с ним заболеваниям. При сахарном диабете 2 типа его течение отличается большей агрессивностью и плохим прогнозом. В вопросе влияния сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск не может быть «черного и белого», крайностей – от отсутствия до жесткого эугликемического контроля. Зави-



симые от гликемии микрососудистые осложнения, а именно диабетическая нефропатия, безусловно, потенцируют развитие артериальной гипертензии и, следовательно, атеросклероза.

Исследования последнего десятилетия показали, что относительно новые сахароснижающие препараты, в частности ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, способствуют снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [2, 3]. Важно подчеркнуть, что этот результат не зависел от сахароснижающего действия препаратов [4]. Так, эмпаглифлозин в дозах 10 и 25 мг одинаково влиял на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако большая доза закономерно обуславливала более выраженный сахароснижающий эффект. Другой представитель данного класса дапаглифлозин в дозе 10 мг (исследование DECLARE TIMI-58) продемонстрировал влияние на сердечно-сосудистые исходы не только у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у больных с факторами риска их развития [5].

Квинтэссенцией отказа от глюкозоцентрической концепции в XXI в. стали результаты исследования DAPA-HF. В начале 2000-х гг. в ходе исследований были получены данные о том, что жесткий контроль гликемии при помощи секретагогов и инсулина не только не улучшает, но даже ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. В дальнейшем в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER было показано, что на фоне приема эмпаглифлозина и лираглутида сердечно-сосудистый риск снижается независимо от сахароснижающего эффекта препаратов. Наконец, исследование DAPA-HF доказало, что дапаглифлозин может снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов без сахарного диабета 2 типа.

Еще один важный момент. Во второй половине XX в. достижение эугликемии само по себе могло представлять значительную чисто техническую проблему. В настоящее время при наличии современных средств самоконтроля и столь широкого спектра сахароснижающих препаратов, включая инсулин, ситуации, когда не удается достичь

компенсации сахарного диабета 2 типа по гликемическому компоненту, скорее исключение. Факт декомпенсации прежде всего свидетельствует о проблеме на уровне оказания медицинской помощи и приверженности рекомендациям врача, которые зачастую требуют непреодолимого для большей части пациентов изменения образа жизни.

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что сахароснижающая терапия в чистом виде, то есть направленная только на контроль гликемии, должна рассматриваться преимущественно как симптоматическая, по аналогии с уходящей в прошлое гипотензивной монотерапией.

При разработке тактики лечения, выборе препаратов необходимо опираться на современное представление о многофакторности сахарного диабета 2 типа.

### **Полифармакотерапия – неотъемлемый компонент дизайна современных исследований**

Дизайн современных исследований сахароснижающих препаратов, как правило, подразумевает добавление изучаемой молекулы (и плацебо в контрольную группу) к уже имеющейся комплексной терапии (метформину, инсулину, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и статинам, аспирину и плаоглитазону), так как невозможно оставить пациентов на длительное время без базовой терапии, которая уже доказала свои преимущества в отдаленной перспективе. Поскольку полифармакотерапию получают все пациенты (как основной, так и контрольной группы), делается вывод о свойствах исследуемого препарата. Однако изучаемый препарат назначался не в виде монотерапии. Последнюю не получал никто. Поэтому вывод очевиден: современные исследования не позволяют оценить отдаленные результаты монотерапии. Если в исследовании большинство пациентов в виде базовой терапии получали метформин, клинический (не научный) результат правильнее отнести к комбинации изучаемого препарата с метформином.

### **Старт терапии сахарного диабета 2 типа с двух препаратов**

Старт терапии, но не старт диабета  
Значения гликемии, которые позволяют диагностировать сахарный диабет

(7 ммоль/л в плазме крови натощак), не являются переломными (cut-of point) для сердечно-сосудистого риска. Сердечно-сосудистый прогноз при прочих равных условиях может различаться у пациентов с уровнем глюкозы натощак 6,8 и 7,2 ммоль/л. Атеросклеротический процесс – иметь место еще на стадии предиабета, а скорость перехода последнего в манифестный диабет индивидуально непредсказуема.

Впервые выявленный диабет – понятие скорее юридическое. Оно отражает момент верификации диагноза, но не длительность самого заболевания. В этой связи представляется патогенетически обоснованным назначение многокомпонентной схемы уже в начале лечения.

Как было отмечено ранее, при впервые выявленном сахарном диабете уже можно столкнуться с проблемой полипрагмазии и необходимостью назначения нескольких препаратов. Так, в западных странах на момент постановки диагноза не менее 15% уже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Большинство из них оказываются в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Нередко заболевание диагностируется при госпитализации больного по поводу сердечно-сосудистой катастрофы. Это также обуславливает актуальность и целесообразность назначения комбинированной терапии уже на старте лечения.

### **Концепция «эффект плюс»**

Одним из аргументов в пользу назначения комбинированной терапии является использование меньших доз препаратов. Их эффект суммируется, а риск развития побочных реакций снижается. Так, в случае назначения монотерапии метформином возможно развитие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако они носят дозозависимый характер. Поскольку полная отмена метформина в большинстве случаев стратегически невыгодна, его доза может быть снижена до переносимой. При этом второй компонент сахароснижающей терапии обеспечит в сумме желаемый терапевтический эффект.

Согласно последним клиническим рекомендациям, комбинация метформина и дапаглифлозина признана



оптимальной у существенной части пациентов с сахарным диабетом 2 типа [7]. J. Rosenstock и соавт. установили, что комбинация дапаглифлозина и метформина более эффективна в снижении уровня HbA1c, чем комбинация метформина и саксаглиптина. Добавление дапаглифлозина способствует уменьшению исходного значения HbA1c на 0,5% и более у большинства пациентов [8]. Следует напомнить, что относительное снижение уровня HbA1 от исходного будет тем больше, чем выше его исходный показатель. Использовать такие усредненные данные в отношении отдельных пациентов достаточно сложно, поскольку этот эффект может быть как большим, так и меньшим.

### Концепция «патогенез плюс»

В настоящее время известны 12 патогенетических звеньев сахарного диабета 2 типа. Можно выделить еще пять-шесть компонентов или, наоборот, сократить их как весьма условные. Центральное место среди них отводится нарушению функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Важно подчеркнуть, что в биологических системах все события развиваются комплексно и одновременно, поэтому выдвигать научные гипотезы о причинно-следственных связях в биологии и медицине почти невозможно, как и решить вопрос о соотношении в патогенезе сахарного диабета 2 типа инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток.

В такой ситуации действовать последовательно, назначая один препарат за другим, означает фрагментарно использовать знания о патогенезе заболевания и лишить пациента комплексного подхода. Назначение сразу двух препаратов, в идеале в одной таблетке, даже если пренебречь взаимным потенцированием сахароснижающих эффектов, в значительно большей степени приближает терапию к патогенетически детерминированной.

В настоящее время создание таких комбинаций не вызывает технических сложностей. Большинство представленных на фармацевтическом рынке комбинированных препаратов содержат в своем составе метформин. Назначение такого препарата сразу при выявлении заболевания можно считать оптимальным началом лечения.

### Концепция «кардиориск плюс»

Революция в диабетологии, которая началась в начале 2000-х гг. с публикации исследований, подвергших сомнению глюкозоцентрическую теорию, завершилась публикацией результатов исследования DAPA-HF. Было доказано, что сахароснижающий препарат может снижать сердечно-сосудистую смертность независимо от того, есть у пациента сахарный диабет 2 типа или нет. Дапаглифлозин, продемонстрировавший снижение смертности и инвалидизации по поводу сердечно-сосудистой патологии, был зарегистрирован для лечения сердечной недостаточности, в том числе у лиц без сахарного диабета.

Фиксированная комбинация дапаглифлозина и метформина (Сигдуо Лонг®) – уникальный препарат, который воздействует как минимум на два ключевых патогенетических механизма сахарного диабета 2 типа. При этом оба его компонента доказали способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Кроме того, R.R. Henry и соавт. установили, что применение комбинированной терапии приводит к уменьшению массы тела на 3,3 кг, артериального давления на 3,3 мм рт. ст. [9]. Важно подчеркнуть, что в данном случае речь идет о комбинации препаратов, каждый из которых может использоваться при формальном отсутствии критериев манифестного диабета. Метформин зарегистрирован для использования при предиабете, дапаглифлозин – для лечения сердечной недостаточности у лиц без сахарного диабета 2 типа.

По мнению автора, этот выход за формальные умозрительные рамки и декретированные критерии диагностики манифестного диабета 2 типа отражает современное представление о его патогенезе.

### Концепция ухода от полипрагмазии

Полипрагмазия – тяжелое бремя современной медицины. Автор полагает, что эта проблема связана с очевидной невозможностью полной трансляции достижений доказательной медицины в реальную клиническую практику. Если следовать всем клиническим рекомендациям, то пожилому полиморбидному пациенту (подавляющее большинство больных сахарным диабетом 2 типа) может быть назначен

десяток препаратов, каждый из которых будет обоснован (либо жизненно важный, либо относится к рекомендациям уровня А). Однако клинические исследования с одновременным применением десятка препаратов не проводились. Кроме того, выполнение таких рекомендаций весьма сомнительно.

Чисто механическое решение проблемы – объединение нескольких препаратов в одной таблетке. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа перспективны и оправданны комбинации трех – пяти препаратов в одной таблетке, в идеале – индивидуальные комбинации, содержащие необходимые для конкретного пациента компоненты.

В настоящее время использование двойных и тройных комбинаций хотя бы отчасти решает эту проблему. Особого внимания среди них заслуживает фиксированная комбинация дапаглифлозина и метформина (Сигдуо Лонг®), поскольку является единственной комбинацией иНГЛТ-2 и метформина пролонгированного действия. В отличие от других фиксированных комбинаций иНГЛТ-2 и метформина, представленных на российском фармацевтическом рынке, ее можно применять уже на старте терапии [10]. Наличие метформина пролонгированного действия позволило сократить кратность приема препарата до одного раза в день во время завтрака [10]. Известно, что приверженность лечению при однократном приеме пероральных сахароснижающих препаратов в полтора раза выше, чем при двукратном [11].

### Клинические рекомендации

На сегодняшний день клинические рекомендации являются важнейшим инструментом для защиты врача и пациента от грубых ошибок и юридических конфликтов. Рекомендации базируются на данных доказательной медицины, и их значение сложно переоценить. Тем не менее зачастую не учитываются их неизбежные ограничения. Самое главное из них – рекомендации относятся к диагностике и лечению заболевания в целом, а не у конкретного пациента. Поэтому по определению они не могут быть обязательными к исполнению и всегда будут носить схематичный характер.

# Научная конференция офтальмологов с международным участием «НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ – 2020»

**16–17 октября,  
г. Санкт-Петербург, Россия**

под эгидой Общероссийской  
общественной организации  
«Ассоциация врачей-офтальмологов»



**Место проведения:**

**Невский проспект, 57, «Коринтия отель Санкт-Петербург»**

**Официальные языки конференции: русский, английский**

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

16–17 октября 2020 г. состоится очередная научная конференция офтальмологов с международным участием «Невские горизонты».

Приглашаем вас принять участие в конференции.

## **Обсуждаемые вопросы:**

- современные подходы к контролю миопии у детей;
- глазодвигательная патология у детей;
- повреждения органа зрения у взрослых и детей;
- современные технологии офтальмохирургии у детей и взрослых;
- офтальмопластика;
- заболевания глазной поверхности, новые подходы к медикаментозной терапии;
- актуальные вопросы ортокератологии;
- сосудистые и дегенеративные заболевания сетчатки.

**УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ БЕСПЛАТНОЕ**

Более подробная информация на сайте <http://www.eye-gpma.ru>



В современных рекомендациях по лечению сахарного диабета 2 типа очень много условностей и допущений, которые, к сожалению, неизбежны. Так, выбор терапии предполагает определение условного целевого уровня HbA1c. В случае его отклонения на 1,0–2,5% сразу предлагается комбинация двух сахароснижающих препаратов [7]. Ситуация, когда целевой HbA1c в отсутствие терапии превышает условно целевой уровень менее чем на 1%, в клинической практике встречается редко. Таким образом, даже чисто технически лучше сразу назначать два сахароснижающих препарата.

## Вывод

Сахарный диабет 2 типа представляет собой сложное нарушение обменных процессов, ассоциированное с высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из его проявлений является гипергликемия.

Сложность патогенеза подразумевает необходимость проведения комплексного лечения, направленного как на контроль гипергликемии, так и на профилактику (первичную, вторичную) развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальным вариантом представляется многокомпонентная сахароснижающая терапия, одновременно воздействующая на разные патогенетические звенья гиперглике-

мии и в идеале положительно влияющая на сердечно-сосудистый риск, то есть снижающая вероятность развития потенциально фатальных и инвалидизирующих сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и т.д.). В настоящее время два таблетированных сахароснижающих препарата имеют доказанное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Речь, в частности, идет о метформине и дапаглифлозине. Их фиксированную комбинацию (препарат Сигдуо Лонг®) следует признать оптимальным вариантом как для начала, так и для длительной терапии сахарного диабета 2 типа. 🌐

## Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // Blood Press. 2018. Vol. 27. № 6. P. 314–340.
2. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 21. P. 1995–2008.
3. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.
4. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
5. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
6. Pantalone K.M., Hobbs T.M., Wells B.J. et al. Changes in characteristics and treatment patterns of patients with newly diagnosed type 2 diabetes in a Large United States Integrated Health System between 2008 and 2013 // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. 2016. Vol. 9. P. 23–30.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.
8. Rosenstock J., Mathieu C., Chen H. et al. Dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Arch. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 62. № 4. P. 424–430.
9. 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.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдуо Лонг®. Регистрационное удостоверение № ЛП 005093 от 09.10.2018.
11. Guillausseau P.J. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration // Treat. Endocrinol. 2005. Vol. 4. № 3. P. 167–175.

## Early Combination Therapy for Type 2 Diabetes: Potentiation of Hypoglycemic Effects or Pathogenetic Approach

V.V. Fadeev, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Valentin V. Fadeev, walfad@mail.ru

*The article is devoted to the problem of type 2 diabetes treatment in modern conditions. Complex effect is being considered in the context of complex and ambiguous ideas about the pathogenesis and nature of the disease, according to which hyperglycemia is only one of many manifestations of metabolic disorders that develop in such patients. The author presents his own view on the pathogenetic approach to the treatment of newly identified type 2 diabetes mellitus – the appointment of several drugs with different hypoglycemic mechanisms. The preference for fixed combinations with the proven positive effect on cardiovascular risk is being justified.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, metformin, cardiovascular risk