

О РАЦИОНАЛЬНОМ ВЫБОРЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Е.В. Бирюкова, д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

Сахарный диабет типа 2 представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание, связанное с развитием микро- и макро-сосудистых осложнений, предотвращение которых является важной задачей современной медицины. Обсуждаются фармакологические характеристики, вопросы эффективности и безопасности сахароснижающей терапии. Подчеркивается, что применение современных препаратов сульфонилмочевины, таких как гликлазид, способствует достижению основных целей лечения сахарного диабета 2 типа – обеспечению долгосрочного метаболического контроля и предотвращению или отсрочке развития сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сосудистые осложнения, производные сульфонилмочевины, гликлазид, гипогликемии

Type 2 diabetes mellitus is a serious, progressive disease that is associated with the development of micro- and macrovascular complications, the prevention of which is an important goal of modern medicine. The pharmacological characteristics, the effectiveness and safety of antidiabetic therapy are discussed. It is emphasized that the use of modern sulfonylureas such as gliclazide, contribute to achieving the main goals of treatment for type 2 diabetes mellitus - maintenance of long-term metabolic control and prevention or delaying the development of vascular complications.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, sulfonylureas, gliclazide, hypoglycemia

Одним из наиболее распространенных в мире заболеваний является сахарный диабет 2 типа (СД2), связанный с развитием сосудистых осложнений [1–3]. Распространенность данной патологии увеличивается с возрастом. Известно, что к моменту диагностики СД2 у половины пациентов присутствуют различные осложнения заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Согласно результатам исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), различные осложнения имели 59 % обследованных больных СД2, причем 23 % страдали двумя, а 3 % тремя осложнениями и более [4]. Экономические последствия, обусловленные сосудистыми осложнениями диабета, чрезвычайно велики. Их развитие в среднем удорожает лечение СД2 в 3–10 раз [5]. Поэтому проблема терапии СД2 остается в центре пристального внимания врачей различных специальностей.

Результат сахароснижающей терапии – снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – напрямую связан с прогнозом заболевания и является оптимальным критерием эффективности профилактики развития и прогрессирования осложнений

диабета [6–8]. Фармакотерапия СД2 должна воздействовать на основные патофизиологические нарушения, присущие заболеванию: дисфункцию β-клеток и инсулинорезистентность [9]. Среди неинсулиновых сахароснижающих препаратов (ССП) производные сульфонилмочевины (ПСМ) – наиболее эффективные средства, снижающие HbA_{1c} в среднем на 1,5–2,0 %, причем вариабельность степени снижения гликемии связана с ее исходным уровнем до инициации лечения этими препаратами [10]. Кроме того, ПСМ позволяют быстро снижать уровень гликемии (натощак и постпрандиальный) у больных СД2. Поскольку функционирование β-клеток поджелудочной железы играет ключевую роль как в течении СД2, так и в ответе на все виды сахароснижающей терапии, наличие в островках Лангерганса достаточного количества функционально активных β-клеток является неперенным условием проявления фармакологического эффекта неинсулиновых препаратов, включая ПСМ [3, 10].

Среди характеристик, которые следует учитывать при выборе ССП длительной терапии СД2, необходимо отметить эффективность в отношении снижения уровней HbA_{1c} и глюкозы крови натощак, постпрандиальной

гликемии, способность вызывать гипогликемию, влияние на отдаленный прогноз. Важное клиническое значение имеют пути метаболизма и выведения, а также дополнительные метаболические эффекты ССП. Принято считать, что в целом механизм действия различных ПСМ одинаков [9, 10]. Между тем по своей химической структуре этот класс секреторных неоднороден, что определяет индивидуальные терапевтические свойства отдельных его представителей. Особенности фармакокинетического профиля, различные аффинность, селективность и обратимость связывания со специфическими белками – рецепторами β-клеток обуславливают значимые отличия в клинических свойствах различных ПСМ и, что представляется особенно важным, в их спектре безопасности [11, 12]. Применение современных ПСМ позволяет избежать побочных эффектов, традиционно свойственных этому классу ССП (гипогликемия, прибавка массы тела). В ряду ПСМ гликлазид (Диабетон МВ) наделен всеми необходимыми клинически значимыми позитивными свойствами, присущими этим противодиабетическим средствам.

Среди больных СД2 распространенность ишемической болезни в 2–4 раза, риск развития острого инфаркта

Рис. 1. Отдаленный прогноз жизни у пациентов с СД2 (данные датского регистра)

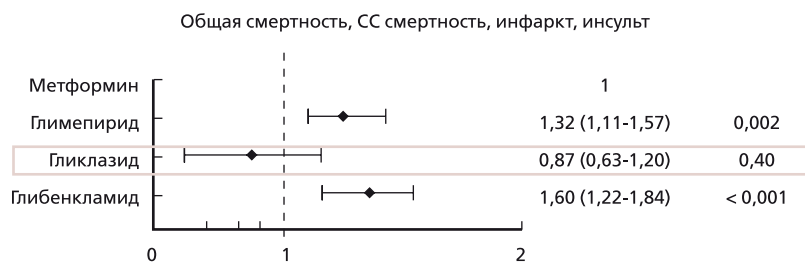
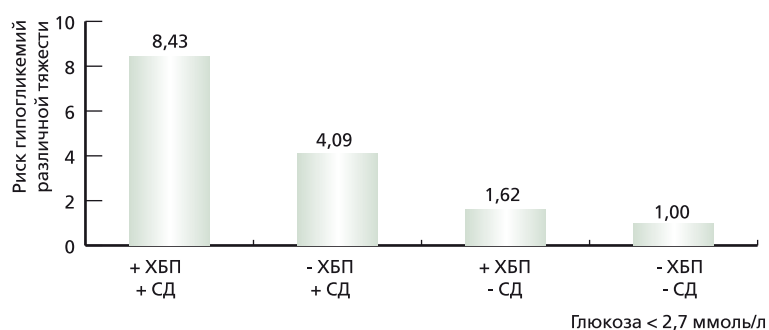


Рис. 2. Риск гипогликемий у пациентов с СД2 и ХБП (цит. по Moen MF и соавт., 2009)



миокарда (ОИМ) — в 6–10 раз, мозговых нарушений — в 4–7 раз выше, чем среди лиц без диабета [13, 14]. Иначе говоря, больным СД2 присущ высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что выдвигает высокие требования к кардиоваскулярной безопасности препаратов. Принимая во внимание серьезный сердечно-сосудистый риск для пациентов с СД2, уместно остановиться на данных Датского регистра [15], включившего 107 806 больных СД2, 9607 из которых имели ОИМ в анамнезе. Анализ результатов 9-летнего наблюдения показал достоверное снижение риска общей, сердечно-сосудистой смертности, ОИМ и инсульта у пациентов как с перенесенным ОИМ, так и без него, получавших гликлазид, в отличие от тех, кто принимал другие ПСМ (рис. 1). Эти данные можно считать важным источником информации определения эффективной стратегии сахароснижающей терапии в отношении улучшения отдаленного прогноза заболевания.

Хронические осложнения СД2 до настоящего времени остаются главной

проблемой большинства пациентов. В последние годы особое внимание уделяется диагностике ранней стадии диабетической нефропатии — стадии микроальбуминурии (МАУ), поскольку она является не только предиктором почечной патологии, но и признаком генерализованного повреждения сосудов — иначе говоря, важным маркером развивающегося атеросклероза. По данным исследований, у 30–40 % больных СД2 МАУ выявляется уже в момент установления диагноза. Доказано, что наличие МАУ при диабете ассоциируется не только с более быстрыми темпами падения скорости клубочковой фильтрации, но и с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [16, 17]. Интенсивный контроль гликемии при СД2, согласно результатам исследования ADVANCE, обеспечивает отчетливый ренопротективный эффект (рис. 2) [18]. В группе интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида (Диабетона МВ), регресс нефропатии минимум на одну стадию (т. е. от макро- к микро- или нормоальбуминурии либо от микро- к нормо-

альбуминурии) отмечен у 62 % пациентов. При этом в 57 % случаев был достигнут нормальный уровень альбуминурии. Эти свойства Диабетона МВ значительно повышают возможности лечения СД2.

Итак, эффективность применения Диабетона МВ в профилактике прогрессирования альбуминурии становится дополнительным основанием его использования больными СД2 в качестве ССП. Признанием достоинств Диабетона МВ в отношении улучшения отдаленного прогноза СД2 является расширение спектра показаний к применению этого препарата, который включает профилактику сосудистых осложнений СД2. Обсуждаются дополнительные механизмы действия Диабетона МВ, связанные прежде всего с особым строением молекулы гликлазида, содержащей азобициклооктановую группу. Этой особенностью препарата исследователи объясняют антиоксидантные и вазопротекторные свойства гликлазиды, не зависящие от уровня гликемии [19, 20]. Здесь следует отметить антиатерогенный эффект Диабетона МВ: например, в терапевтических концентрациях препарат значительно повышает время задержки между воздействием прооксидантов на уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и началом окисления. Иначе говоря, Диабетон МВ обеспечивает защиту ЛПНП от окисления. Этот эффект, как показало исследование, не воспроизводится при приеме других ПСМ.

Принято считать, что выбор наиболее безопасных режимов сахароснижающей терапии с меньшим риском гипогликемий имеет определяющее значение для предупреждения сердечно-сосудистых рисков при СД2 [6, 7]. Ведь наиболее тяжелые последствия гипогликемических эпизодов напрямую связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Кроме того, у пациентов с СД2 часто наблюдается хроническая болезнь почек (ХБП), которая вносит дополнительный вклад в повышение риска гипогликемий (рис. 2), что предъявляет к безопасности сахароснижающей терапии дополнительные требования [21, 22].

Применяющиеся в клинической практике ССП эффективны в отношении снижения уровня гликемии, однако с точки зрения безопасности они существенно различаются [3, 6, 9]. К примеру, глибенкламид – весьма эффективный препарат в плане снижения глюкозы в крови, что обусловлено низкой обратимостью его связи с рецептором СМ и, соответственно, пролонгированной секретогенной активностью. Однако это может сопровождаться чрезмерной гиперинсулинемией, чреватой высоким риском развития гипогликемий, а в прогностическом плане – быстрым истощением функциональной активности β -клеток.

Важная информация была получена в исследовании (The Middle East Ramadan study), в котором изучали частоту симптоматической гипогликемии у постящихся мусульман с СД2, получавших лечение ситаглиптином – препаратом группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), или ПСМ во время Рамадана [23]. Показательно, что частота возникнове-

ния гипогликемических эпизодов была меньше при применении гликлазида, чем других ПСМ (глибенкламид, глимеипирид), и такой же, как при использовании ингибитора ДПП-4 (рис. 3). Таким образом, выбор ПСМ может влиять на риск развития гипогликемии в условиях измененного режима питания (например, нерегулярного приема пищи). О низком риске гипогликемий на фоне применения гликлазида, сопоставимом с таковым для ситаглиптина, свидетельствуют и результаты исследования S.R. Aravind и соавт. [24]. Нельзя не вспомнить, что стратегия достижения гликемического контроля в исследовании ADVANCE, основанная на применении Диабетона МВ, ассоциировалась с очень низким риском эпизодов гипогликемии при одновременном обеспечении эффективного контроля гликемии у пациентов СД2, несмотря на то что 70 % больных получали препарат в дозе 120 мг/сут [18]. Причем частота гипогликемий была почти вчетверо меньше, чем в исследовании UKPDS (0,5 против 1,8 %), несмотря на более низкий уровень

HbA_{1c}, достигнутый пациентами в ходе исследования ADVANCE.

Высокие эффективность и безопасность Диабетона МВ доказаны во многих контролируемых клинических исследованиях. Однако всегда интересны и показательны данные, полученные в условиях реальной клинической практики, а не в жестких рамках рандомизированного исследования. В этом плане заслуживают внимания новые результаты применения Диабетона МВ, полученные в исследовании DIAMOND (DIAMicrON MR in Daily practice) – наблюдательной программе по оценке эффективности и безопасности терапии этим ССП в повседневной практике [25]. Основные цели программы DIAMOND: изучение эффективности Диабетона МВ в монотерапии и/или в комбинации с другими ССП пациентов с ранее неудовлетворительным контролем СД2 и оценка безопасности стратегии увеличения дозы препарата до максимальной (120 мг/сут). В программе приняли участие 394 пациента на терапии диетой или

НОВАЯ ФОРМА

для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60



ADVANCE

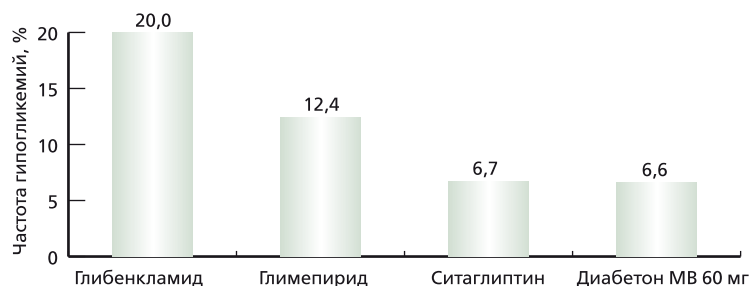
- ➔ Простота достижения максимально эффективной дозы
- ➔ Повышение приверженности больных к лечению
- ➔ Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



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

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Рис. 3. Частота гипогликемий при применении разных ПСМ и ситаглиптина



одним пероральным ССП (метформин, глитазон, ингибитор ДПП-4, акарбоза, глинид или ПСМ, за исключением гликлазида), которые переводились на Диабетон МВ с продолжением или отменой предшествующей терапии (если ранее больной принимал препарат группы секретогогов). При последнем варианте терапии Диабетон МВ назначался в дозе, эквивалентной таковой ранее принимаемого препарата (например, 3,5 мг глибенкламида = 60 мг Диабетона МВ, 1 или 2 мг глимепирида = 30 или 60 мг Диабетона МВ соответственно и т. д.). Средний возраст пациентов при включении в программу составил $59,0 \pm 9,2$ года, средний уровень HbA_{1c} — $8,4 \pm 0,9$ %, средний уровень гликемии натощак — $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л.

Через 6 месяцев лечения Диабетона МВ (в монотерапии в 30 % и в комбинации в 70 % случаев) целевой уровень $HbA_{1c} < 7$ % был достигнут 64,7 % больных, $HbA_{1c} < 6,5$ % — каждым третьим из них. Кроме того, отмечено достоверное снижение массы тела, уровней систолического и диастолического артериального давления. Наконец, несмотря на

небольшую продолжительность исследования, имела место положительная динамика альбуминурии, о чем свидетельствовало снижение числа пациентов как с МАУ (с 29,19 до 22,59 %), так и с протеинурией (с 5,08 до 3,30 %). Низкая частота гипогликемий отмечена при хорошем результате лечения — значимом снижении уровня HbA_{1c} на 1,6 %. Важно отметить, что тяжелых гипогликемий не наблюдалось, а легкие гипогликемии были зарегистрированы в 2,28 % случаев.

С течением времени потребность в сахароснижающей терапии может меняться. В отношении длительного удержания контроля гликемии следует вновь обратиться к результатам ADVANCE. Значения HbA_{1c} , достигнутые к концу первого года наблюдения группой интенсивной терапии (6,5 %), удерживались на протяжении всего исследования — в течение 5 лет. Для достижения целевого уровня HbA_{1c} 70 % пациентов суточная доза Диабетона МВ была постепенно увеличена до 120 мг [18]. Эти данные демонстрируют принципиальную важность увеличения дозы Диабетона МВ

с целью проявления всего спектра эффективности препарата.

Одной из сложных проблем проведения сахароснижающей терапии является несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций. Причем низкая приверженность лечению может иметь место со стороны не только пожилого больного с когнитивными нарушениями, но и молодого пациента, ведущего активный образ жизни. Диабетон МВ назначается один раз в сутки, в удобное для всех время — утром во время завтрака, что, несомненно, является фактором, улучшающим и приверженность пациента длительному лечению, и его эффективность. Последовательной титрацией под контролем гликемии устанавливается оптимальная доза Диабетона МВ, и если она максимальная — 120 мг, то все равно полностью принимается пациентом утром, 1 раз в день.

Подводя итог, следует еще раз подчеркнуть, что СД2 представляет серьезную проблему для здоровья населения. Достижение целевого гликемического контроля для многих пациентов с СД2 остается и сегодня нелегкой задачей, однако применение современного ССП Диабетона МВ, положительные эффекты и безопасность применения которого подтверждаются обширной доказательной базой данных, значительно повышает возможности лечения заболевания. При этом можно добиться как непосредственного клинического результата, так и достоверного улучшения прогноза СД2 — снижения частоты тяжелых осложнений диабета, в частности нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1):4–14.
2. Adegbehare E, Schatiner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084(1):1–29.
3. Kimmel B, Inzucchi EM. Oral agents for type 2 diabetes: an Update. *Clin Diabetes* 2005;23(2):64–76.
4. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes in Europe – Type II: the CODE-2 Study. *Diabetology* 2002;45(7):51–4.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет 2007. № 3. С. 55–7.
6. Malesker MA. Optimizing antidiabetic treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular comorbidities. *Pharmacotherapy* 2008;28(2):193–206.
7. Ajan RA, Grant PJ. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3(3):147–58.
8. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(6):1260–66.
9. Nyenwe EA, Jenkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011;60:1–23.
10. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, et al. Optimizing insulin secretagogue therapy in

- patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:342–46.
11. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003;17:11–5.
 12. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SF. Cloning of the β -cell high affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995;268:423–26.
 13. Khaled AA, Sekaran M, Ikram SI. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view. *Biomed Res* 2010;21(2):147–55.
 14. Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Ann NY Acad Sci* 2010;1212(1):29–40.
 15. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32(15):1900–908.
 16. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164.
 17. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596.
 18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 19. Maddock HL, Siedlecka SM, Yellon DM. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:113–19.
 20. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism* 2000;49:17–20.
 21. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865–79.
 22. Moen MF, Zhan M, Hsu VH. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1121–27.
 23. Sifri SA, Basiounny A, Ehtay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1132–40.
 24. Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. *Curr Med Res Opin* 2012;28(8):1–8.
 25. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет 2011. № 3. С. 90–96.