Современные возможности интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Проф. А.С. АМЕТОВ, Ф.Т. АБАЕВА*

Modern possibilities for the intensification of hypoglycemic therapy in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus

A.S. AMETOV, F.T. ABAEVA

ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

Данные исследования UKPDS доказывали целесообразность стремления к идеальному уровню гликемического контроля, достижение которого гарантирует предотвращение или значительное замедление развития осложнений сахарного диабета (СД). Однако проведенное позже исследование ACCORD поставило под сомнение необходимость жесткого контроля у всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), так как стремление к низким значениям HbA_{1c} далеко не всегда вело к улучшению прогноза и было сопряжено с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшие исследования привели к тому, что современная тактика ведения СД подразумевает индивидуализацию как в отношении сахароснижающей терапии, так и в формировании целей терапии. Ключевым становится понятие безопасности проводимого лечения. В связи с этим заслуживает внимания любой новый подход, гарантирующий безопасность лечения. Одним из таких подходов является использование физиологических возможностей инкретинов, гормонов желудочно-кишечного тракта, обладающих сахароснижающим действием. Опыт применения одного из представителей ингибиторов ДПП-4, вилдаглиптина, позволяет активно рекомендовать данный подход у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, интенсификация сахароснижающей терапии, ингибиторы ДПП-4, вилдаглиптин.

The results of the UKPDS study have demonstrated the importance of achieving an ideal level of glycemic control to guarantee the prevention or significant slowdown of the development of complications of diabetes mellitus (DM). However, a later study put in question the necessity of strict control in all the patients presenting with type 2 diabetes mellitus (DM2) because low HbA1c levels proved to be by no means always associated with the improvement of prognosis and even increased the risk of cardiovascular complications. Further investigations revealed the expediency of the treatment of diabetes mellitus on an individual basis with respect to both hypoglycemic therapy and formulation of its goals. The notion of safety of DM therapy acquired the primary significance. In this context, any novel approach ensuring the safety of treatment deserves serious attention. One such approach consists of taking advantage of the physiological benefits provided by the use of incretins that are intestinal hormones possessed of hypoglycemic activity. Our experience with the use of one of the DPP-4 inhibitors, vildagliptin, allows to recommend this preparation for the treatment of diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, intensification of hypoglycemic therapy, DPP-4 inhibitors, vildagliptin.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) признан медицинской проблемой мирового масштаба. Постоянный рост численности больных и неуклонное прогрессирование осложнений СД приводят к ранней инвалидизации и смертности пациентов во всем мире. В Российской Федерации число больных СД постоянно растет, к началу 2010 г. количество зарегистрированных пациентов с СД составило 3 млн человек. Данные контрольно-эпидемиологических исследований показали, что истинная численность больных в РФ превышает официально зарегистрированную, и на каждого пациента с СД приходится 3—4 человека с невыявленным нарушением углеводного обмена, т.е. истинное число может составлять 9—12 млн человек. Темпы роста численности больных СД грозят многим странам экономической несостоятельностью, невозможностью содержания и обеспечения огромного количества пациентов, так как уже сейчас финансовые затраты на лечение СД и его осложнений в разных странах мира составляют 10—15% от всего бюджета здравоохранения [1—3]. Это делает СД не только медицинской, но и социально-экономической проблемой.

Механизмы прогрессирования осложнений СД и неблагоприятного его течения хорошо известны. Они связаны с эффектами глюкозотоксичности и активацией процессов оксидативного стресса, которые в свою очередь являются последствиями гипергликемии и выраженной вариабельности гликемии. Поэтому сегодня для предотвращения прогрессирования осложнений СД необходимо сохранение идеального гликемического профиля, который подразумевает наличие у пациента показателей гликемии в рамках допустимых минимальных и максимальных значений в течение дня.

Основу терапевтического подхода, направленного на создание такого гликемического профиля, без сомнений, составляет изменение образа жизни, коррекция питания и режима двигательной активности. Однако в исследовании UKPDS [4] доказано,

© А.С. Аметов, Ф.Т. Абаева, 2012

*e-mail: fatima.abaeva@gmail.com

что изменение образа жизни, модификация питания, физической активности, равно как и монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не могут в течение длительного времени поддерживать гликемию на должном уровне, так как течение СД подразумевает неуклонное прогрессирование заболевания вследствие постоянного снижения количества и функции β-клеток [5].

В настоящее время в арсенале клиницистов есть препараты, эффективность которых не вызывает сомнений, а безопасность подтверждена многолетним опытом применения. Препаратом первой линии для лечения СД2 в течение последних лет является метформин. Уникальность действия метформина состоит в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину и снижении патологически повышенного уровня глюкозы за счет торможения глюконеогенеза и уменьшения окисления свободных жирных кислот и липидов [6]. На фоне приема метформина не происходит прибавки массы тела и даже отмечается некоторое ее снижение. Эффективность и безопасность метформина была доказана во многих крупных клинических исследованиях, в связи с чем в 2006 г. в алгоритмах международных и европейских рекомендаций метформин обозначен препаратом номер один для стартового лечения пациентов с СД2.

Препаратами с сопоставимым уровнем эффективности являются производные сульфонилмочевины. В последние годы возрос интерес к препаратам сульфонилмочевины пролонгированного действия, которые обладают выраженным сахароснижающим эффектом и низким риском развития гипогликемий. Препаратом, отвечающим требованиям современной диабетологии, является гликлазид МВ. Его эффективность и безопасность доказаны в одном из самых значимых исследований в области диабета — ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), которое оценивало целесообразность снижения HbA_{1c} ⩽6,5% в перспективе развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. В этом исследовании основу терапии пациентов из группы интенсивного контроля составил гликлазид МВ с допустимым увеличением дозы до 120 мг/сут и добавлением других групп сахароснижающих препаратов и/или инсулина по мере необходимости. Группа стандартного контроля могла получать любые сахароснижающие препараты за исключением гликлазида МВ. Результаты оказались более благоприятными в группе интенсивного контроля, где значение HbA_{1c} 6,5% (в среднем) было достигнуто к концу 1-го года исследования, держалось в течение всего 5-летнего периода наблюдения и было сопряжено с низким риском развития гипогликемий (0,7 на 100 пациентов в год). В этой группе было установлено снижение риска микро- и макрососудистых осложнений на 10% (p<0,013), снижение сердечно-сосудистой смертности на 12% (p<0,12), снижение риска нефропатии на 21% (p<0,006) и макроальбуминурии на 30% (p<0,001).

Наряду с препаратами метформина и сульфонилмочевины выраженным сахароснижающим эффектом обладают тиозалидиндионы, однако в настоящее время применение тиозалидиндионов ограничено в связи с их кардиотоксичностью, а препарат росиглитазон официально запрещен к использованию во многих странах.

Таким образом, на сегодняшний день мы располагаем эффективными медикаментозными ресурсами для безопасной коррекции нарушений углеводного обмена. Однако, несмотря на достаточные знания в области диабета, которыми сейчас обладают врачи и пациенты, и наличие высокоэффективных доступных медикаментозных препаратов, в настоящее время не более $^1/_3$ пациентов находятся в состоянии компенсации.

Основной трудностью на пути нормализации углеводного обмена является постоянное и неизбежное прогрессирование СД. Рассчитано, что на монотерапии традиционными ПССП инсулинпродуцирующая функция β-клетки снижается на 4% в год, что постепенно ведет к полному истощению ее функции [2,7]. Установлено также, что через 9 лет от дебюта СД только $^1/_4$ пациентов на монотерапии традиционными ПССП сохраняют удовлетворительный контроль гликемии, т.е. имеют HbA_{1c} ⩽7% [5]. Клиницистам хорошо известно, что каждый пациент с удовлетворительной компенсацией СД нуждается в пожизненном наблюдении, так как с течением времени для поддержания гликемии на должном уровне требуется интенсификация сахароснижающей терапии.

Помимо этого, традиционные ПССП не влияют на все механизмы повышения сахара крови. К ним относится высокий уровень глюкагона и неизбежное угасание функции β-клеток. При СД2 подавление секреции глюкагона после еды нарушено вследствие недостаточного синтеза эндогенного инсулина и нарушенной чувствительности α-клеток поджелудочной железы к инсулину [8]. В связи с этим нарушается физиологическое взаимодействие между инсулином и глюкагоном: при гипергликемии отсутствует подавление секреции глюкагона, а при гипогликемии отсутствует стимуляция его секреции. Отсутствие подавления секреции глюкагона приводит к дополнительной продукции глюкозы печенью и усугублению гипергликемии, а отсутствие стимуляции секреции глюкагона лишает организм защиты от тяжелых гипогликемий.

В физиологических условиях при достижении порогового уровня гликемии 3,7 ммоль/л запускается гормональный контррегуляторный ответ на гипогликемию, который состоит из нескольких событий; первым и решающим является подавление се-

креции инсулина β-клетками поджелудочной железы и стимуляция секреции α-клеток с выделением глюкагона, который в свою очередь стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез. Лишь при недостаточном эффекте глюкагона происходит выброс адреналина из мозгового вещества надпочечников и норадреналина из нервных окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон [1, 7]. Таким же образом система контррегуляторного ответа функционирует и у пациентов с небольшим стажем СД. С увеличением длительности заболевания функционирование системы контррегуляции нарушается; самым ранним нарушением гормонального ответа является снижение секреции глюкагона, что и повышает риск тяжелых гипогликемий.

Таким образом, у пациентов с СД2 существует несколько патологических механизмов, приводящих к гипергликемии и лишающих защиты от гипогликемии, каждый из которых подлежит коррекции. В связи с этим в настоящее время нет стандартного унифицированного подхода к лечению пациентов с СД2, как нет и универсального препарата, прием которого обеспечил бы длительную удовлетворительную компенсацию углеводного обмена. Тенденции современной диабетологии связаны с многофакторным и индивидуальным подходом к лечению пациентов и направлены на использования традиционных ПССП и поиск возможностей их применения в сочетании с относительно новыми препаратами, которые обладают хорошим сахароснижающим эффектом, благодаря воздействию на механизмы, ранее не затронутые [9].

В этой связи вызывает интерес новое направление в диабетологии, связанное с инкретинами, гормонами желудочно-кишечного тракта. Секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в 1,5—2 раза превышает таковую в ответ на внутривенное введение глюкозы; основу этого явления составляет действие гормонов желудочно-кишечного тракта. К ним относятся глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), который вырабатывается эндокринными L-клетками подвздошной кишки, и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), местом синтеза которого являются К-клетки кишечника. Эти гормоны назвали инкретинами, а их эффект инкретиновым [7, 10]. Наиболее изученным в настоящее время является ГПП-1. У пациентов с СД2 он имеет большее значение, чем ГИП, так как его стимулирующий эффект на секрецию инсулина при СД сохранен, а эффект ГИП снижен [10].

Итогом изучения действия инкретинов является появление нового класса сахароснижающих препаратов. В основе их действия лежит ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который в течение нескольких минут расщепляет ГПП-1, тем самым препятствуя его действию. Инактивация ДПП-4 позволяет реализоваться эффектам ГПП-1. Рецепторы ГПП-1 были найдены в островках поджелудочной железы, желудке, периферической ЦНС и других органах [7, 8].

Воздействие ГПП-1 на β-клетку поджелудочной железы состоит в потенциировании секреции инсулина. Важной особенностью является глюкозозависимость действия ГПП-1: при достижении уровня сахара в крови около 4,5 ммоль/л инсулинстимулирующий эффект не реализуется [8, 11, 12]. Рецепторы ГПП-1 обнаружены и на α-клетках поджелудочной железы, прямое действие на которые снижает секрецию глюкагона, что в свою очередь уменьшает продукцию глюкозы печенью. Важно, что и этот эффект глюкозозависим. Таким образом, в действии ГПП-1 есть два механизма — глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона [2, 11].

Очевидно, что снижение массы тела и поддержание ее в физиологических пределах является одним из самых важных моментов в многофакторном подходе к управлению СД2. ГПП-1 через свои рецепторы в подвздошной кишке замедляет опорожнение желудка (вследствие активации афферентных волокон блуждающего нерва) и пролонгирует чувство сытости, что способствует поддержанию исходной массы тела [13].

Как отмечено выше, одной из основных причин снижения эффективности ПССП является прогрессирующее ухудшение функции β-клеток. В связи с этим интересен факт присутствия рецепторов ГПП-1 в протоковых и эпителиальных клетках поджелудочной железы, которые являются предшественниками β-клеток [12]. В экспериментах было убедительно доказано влияние ГПП-1 на увеличение количества β-клеток поджелудочной железы за счет ингибирования их апоптоза и стимуляции неогенеза и пролифирации [10, 12]. У человека подобные эффекты пока не доказаны.

Одним их наиболее изученных препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 является вилдаглиптин. Многочисленные клинические исследования доказывают эффективность и безопасность его применения у пациентов с СД2. S. Dejager и соавт. [14] изучали эффективность препарата в ходе плацебо-контролируемого исследования длительностью 24 нед у 632 пациентов с впервые выявленным СД2 и средним уровнем HbA_{1c} 8,4%. После рандомизации пациенты основной группы получали вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки и 50 или 100 мг однократно. По сравнению с исходными данными отмечено снижение HbA_{1c} в среднем на 0,8% в группах, где доза вилдаглиптина составила 50 мг/сут, и на 0,9% в группе, где пациенты получали 100 мг/сут вилдаглиптина ($p<0,01$). При этом за 24 нед исследования у пациентов, получавших вилдаглиптин, зарегистрировано всего 3 случая легких гипогликемий. Эффектив-

ность вилдаглиптина у пациентов с впервые выявленным СД2 сравнивали с эффективностью метформина. Через 52 нед отмечено снижение уровня HbA_{1c} в группе вилдаглиптина на 1,0±0,1% и в группе метформина на 1,5±0,1% (p<0,001). Полученные результаты сохранялись и в течение следующего года. Снижение массы тела за 52 нед составило 0,5±0,4 кг в группе вилдаглиптина и 2,5±0,5 кг в группе метформина. Частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была большей у пациентов, получавших метформин (45,6%), чем у пациентов, получавших вилдаглиптин (25,0%, p<0,001) [15].

В исследовании B. Ahren и соавт. [16] было установлено, что у пациентов с СД2 вилдаглиптин увеличивает на 38% (p<0,03) уровень глюкагона при проведении гипогликемического клэмпа и на 41% (p<0,019) снижает уровень глюкагона на фоне гипергликемии после приема стандартного завтрака. Таким образом, вилдаглиптин усиливает чувствительность α-клеток к супрессивному действию при гипергликемии и стимулирующему действию при гипогликемии. Эти эффекты и определяют, вероятно, уменьшение выраженности гипергликемии и снижение риска гипогликемии.

Таким образом, инактивация фермента ДПП-4 способствует реализации эффектов ГПП-1, восстановливая продукцию инсулина и снижая уровень глюкагона. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 рекомендует применение ингибиторов ДПП-4 как на старте сахароснижающей терапии, так и на этапе интенсификации лечения [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. М: Универсум Паблишинг 2003.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. М: ФГУ ЭНЦ 2010.
3. *King H., Aubert R.E., Herman W.H.* Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabet Care 1998; 1414—1431.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.Intensive blood–glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 9131: 837—853.
5. *Аметов А.С.* Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. РМЖ 2011; 19: 13: 407: 832—837.
6. *Мамедов М.Н.* Метформин от А до Я. Руководство для врачей. М 2008; 15—16.
7. *Аметов А.С.* Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2-го типа: роль инкретинов. РМЖ 2006; 14: 26: 1867—1872.
8. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Инкретиномиметики – новый этап в лечении сахарного диабета 2-го типа. РМЖ 2010; 18: 23: 387: 1410—1415.
9. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю.* Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа». Сахарный диабет 2011; 1: 98—108.
10. *Аметов А.С.* Физиология метаболизма глюкозы. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. РМЖ 2011; 21—51.
11. *Аметов А.С., Иванова Е.В.* Гипогликемия. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. РМЖ 2011; 115—143.
12. *Drucken D.J., Nauck M.A.* The incretin system: glucagon–like peptide–1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696—1705.
13. *Holst J.J., Gromada J.* Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Phys Endocrinol Metab 2004; 287: E199—E206.
14. *Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A.* Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 2007; 39: 218—223.
15. *Göke B., Hershon K., Kerr D., Calle Pascual A., Schweizer A., Foley J., Shao Q., Dejager S.* Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. Department of Internal Medicine II, University of Munich-Grosshadern. Munich (Germany).
16. *Ahrén B., Schweizer A., Dejager S., Dunning B.E., Nilsson P.M., Persson M., Foley J.E.* Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4: 1236—1243.