

Сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией

А.С. Ефимов,
Л.К. Соколова

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены современные взгляды на проблему сердечно-сосудистых заболеваний и выбор сахароснижающей терапии с учетом кардиопротекторных свойств препаратов у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, сахароснижающая терапия.

Сахарный диабет (СД) 2 типа — одно из самых распространенных заболеваний. Медико-социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. По-прежнему сохраняется высокая летальность от кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, гангрены конечностей, хронической почечной недостаточности. Особую тревогу вызывает тот факт, что смертность среди больных СД 2 типа от сердечно-сосудистых заболеваний в три-четыре раза, а от цереброваскулярных — в два-три раза превышает аналогичные показатели в общей популяции. СД 2 типа повышает риск ампутации нижних конечностей более чем в 10 раз. Для предупреждения или замедления прогрессирования поздних сосудистых осложнений необходимо достижение стабильной компенсации углеводного обмена.

СД 2 типа по своей сути является гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежат нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность. В связи с этим достижение компенсации углеводного обмена возможно лишь при максимально рациональном воздействии на все известные звенья его патогенеза.

Крупные исследования (UKPDS, Steno-2, DCCT/EDIC) доказывают, что нормализация уровня гликемии при СД снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений [1, 2]. В связи с этим национальные и международные организации установили целевые уровни гликемии, к достижению которых должны стремиться и пациенты, и врачи.

Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009), а также отечественным Протоколам оказания медицинской помощи больным СД (2009, 2012), для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA_{1c} не должен превышать 7% [3, 4].

Однако для ряда пациентов (впервые выявленный сахарный диабет, молодой возраст,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

отсутствие макрососудистых осложнений) индивидуальный уровень HbA_{1c} может быть установлен ниже рекомендуемых значений. Ранний гликемический контроль имеет особое значение для этих пациентов, т.к. он является профилактикой развития осложнений СД через несколько лет [3].

Напротив, для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, длительной декомпенсацией, выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями, с целью снижения риска гипогликемий, может применяться менее строгий гликемический контроль и HbA_{1c} может находиться на уровне 7,5-8%.

Подбор оптимальной терапии является предметом особого интереса исследователей и клиницистов. В настоящее время имеется несколько классов сахароснижающих препаратов. Однако необходимо отметить, что ни одному из них не отдано предпочтение в отношении влияния на развитие осложнений. Выбор препарата (либо их комбинации) основывается на способности снижать уровень гликемии и поддерживать стабильные показатели HbA_{1c} , т.е. на эффективности препарата, а также его безопасности, переносимости, возможности избежать побочные и нежелательные эффекты.

Согласно современному алгоритму лечения больных СД 2 типа начинать терапию следует с немедикаментозных мероприятий: диетотерапии, физических нагрузок, модификации образа жизни [3]. Избыточное питание и сидячий образ жизни с последующим увеличением массы тела и ожирением – основные факторы, которые повышают риск развития СД 2 типа. Неудивительно, что любая попытка изменить эти факторы в лучшую сторону приводит к положительному эффекту в отношении контроля гликемии при диабете.

Если при помощи диет и физических упражнений достичь нормогликемии не удастся, следующим этапом является медикаментозное лечение сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время арсенал пероральных сахароснижающих препаратов достаточно велик и представлен несколькими группами:

- Производные сульфонилмочевины (гликлазид MR, глимепирид, глибенкламид).
- Глиниды – препараты, воздействующие на постпрандиальную гликемию (репаглинид).
- Бигуаниды (метформин).
- Средства, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (пиоглитазон).
- Ингибиторы альфа-глюкозидазы.
- Инкретины – миметик глюкагоноподобного пептида-1 (экзенатид, лираглутид), ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4

(ситаглиптин, саксаглиптин).

- Инсулин и его аналоги.

В настоящее время в клинических рекомендациях Международной Диабетической Федерации (IDF), Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации Изучения Диабета (EASD) **метформин** является первой ступенью фармакотерапии СД 2 типа, особенно у пациентов с избыточным весом [3, 5].

Механизм сахароснижающего действия метформина связан, прежде всего, с подавлением глюконеогенеза в печени. Применение метформина способствует значительному снижению гликемии натощак в связи с повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличением синтеза гликогена. В результате проведенных исследований доказано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью в среднем на 30%, что приводит к снижению уровня глюкозы крови натощак [7].

Монотерапия метформином позволяет снизить уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5% по сравнению с исходным уровнем. А выполнение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни при приеме эффективных доз метформина позволяет достичь дополнительного снижения уровня HbA_{1c} до 2%.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами, а риск развития лактатацидоза составляет менее 1 случая на 100 тыс. больных.

Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием, метформин обладает целым рядом кардиопротекторных эффектов. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов. В классическом исследовании по лечению СД 2 типа – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины незначительно влияло на снижение общей смертности или смертности от СД (7% и 20% соответственно), на снижение частоты развития инфаркта миокарда (21%). Значительно более выраженным положительным эффектом обладал метформин (Глюкофаж), снижая общую смертность, смертность от СД или инфаркта на 36, 42 и 39% соответственно [1].

Как указывалось выше, важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является секреторный дефект β -клетки, следовательно, целесообразно

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ность использования **препаратов сульфонилмочевины** не подлежит сомнению.

В настоящее время при лечении СД 2 типа в основном используются препараты сульфонилмочевины, применяемые один раз в сутки (гликлазид MR, глимепирид). Особенности химической структуры этих препаратов обуславливают их большее сродство с рецептором сульфонилмочевины на мембране β -клеток. В связи с этим они оказывают более выраженный сахароснижающий эффект и употребляются в значительно меньших дозах.

Препараты сульфонилмочевины были и, на протяжении почти 40 лет, остаются самой распространенной лекарственной формой при терапии СД 2 типа. Несмотря на гиперинсулинемию, являющуюся результатом инсулинорезистентности, у больных СД 2 типа всегда наблюдается более или менее выраженный относительный дефицит инсулина, а также нарушение его секреции. В связи с этим положительный эффект применения сахароснижающих препаратов этой группы обусловлен их способностью стимулировать секрецию собственного эндогенного инсулина, тем самым уменьшая его дефицит.

Независимо от особенностей фармакокинетики и фармакодинамики все препараты данной группы стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Следовательно, их максимальный терапевтический эффект проявляется в виде снижения постпрандиальной гипергликемии. Иными словами, они уменьшают относительный дефицит инсулина, то есть воздействуют на важное, но единственное звено патогенеза СД 2 типа. На повышенную продукцию глюкозы печенью и на инсулинорезистентность препараты сульфонилмочевины клинически значимого терапевтического эффекта не оказывают, с чем и связана необходимость комбинации их с бигуанидами.

Влияние интенсивного гликемического контроля на сердечно-сосудистые заболевания и его последствия в группе «высокого риска» больных СД 2 типа, являются предметом многих дискуссий. В последнее время очень активно обсуждается вопрос о том, что в терапии пациента с СД 2 типа принципиальное значение имеет не только то, до каких уровней следует снижать гликемию, но и какими пероральными сахароснижающими препаратами это нужно делать.

Результаты крупного исследования ADVANCE демонстрируют, что интенсивная сахароснижающая терапия на основе использовавшегося в этом исследовании Диабетона MR достоверно снижает общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии – на 21% и риск

протеинурии (одного из наиболее надежных показателей высокого сердечно-сосудистого риска) – на 30%, проявляется благоприятной, хотя и статистически недостоверной, тенденцией к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (12%) [8].

Таким образом, на основании результатов таких клинических исследований, как UKPDS и ADVANCE, было установлено, что интенсивный гликемический контроль снижает риск микрососудистых осложнений, особенно заболеваний почек, однако интенсивное снижение уровня гликемии не оказывает существенного влияния на развитие сердечно-сосудистых событий. Возможно, это связано с тем, что средняя продолжительность наблюдений в этих исследованиях была слишком короткой, чтобы оценить долгосрочные эффекты хорошего гликемического контроля.

Достижением последних лет в разработке новых сахароснижающих лекарственных препаратов явилось появление нового класса средств, эффект которых основан на действии биологически активных веществ, – **инкретинов**, основным из которых является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Предложены препараты, являющиеся либо агонистами (миметиками) ГПП-1-рецепторов (эксенатид, лираглутид), либо ингибиторами фермента дипептидилпептидазы-4, что позволяет предотвратить инактивацию ГПП-1 и усилить его биологическое действие. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, так же как и агонисты ГПП-1, оказывают глюкозозависимое воздействие в виде усиления продукции инсулина и подавления выработки глюкагона, причем при снижении гликемии до нормальных значений воздействие этих препаратов резко снижается, что обуславливает низкий риск развития гипогликемических состояний на фоне их применения. Кроме этого, ГПП-1 способствует повышению секреции инсулина и снижению секреции глюкагона в поджелудочной железе, снижению продукции глюкозы в печени, снижению липолиза, замедлению моторики желудка и снижению реабсорбции глюкозы из ЖКТ, повышению утилизации глюкозы мышечными тканями, а также, стимулируя центр насыщения в ЦНС, приводит к снижению аппетита. Помимо этого ГПП-1 обладает кардиопротекторным действием, усиливая потребление глюкозы миокардом, повышает фракцию выброса левого желудочка и снижает проявления эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа. Естественный человеческий ГПП-1 быстро расщепляется в организме человека под воздействием дипептидилпептидазы-4. На рынке Украины появился препарат на

97% гомологичний нативному ГПП-1 (препарат Виктоза), который не расщепляется ДПП-4 и оказывает воздействие на протяжении 24 часов. В настоящее время препараты, механизм действия которых основан на инкретиновом эффекте, рекомендуется назначать дополнительно к приему метформина, производных сульфонилмочевины или их комбинации для достижения компенсации СД 2 типа [9].

Инсулинотерапию следует начинать в случаях, когда применением пероральных сахароснижающих средств и мер по изменению образа жизни не удается поддерживать контроль глюкозы в крови на целевом уровне [3].

Вопрос об обоснованности и целесообразности назначения инсулинотерапии на ранних стадиях СД 2 типа или у лиц с дисгликемией чрезвычайно интересен для диабетологии и это явилось предпосылкой для проведения исследования ORIGIN – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Исследование по изучению влияния гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа) [10]. Исследование ORIGIN было направлено на изучение эффектов раннего назначения инсулинотерапии, в частности, инсулина гларгин, пациентам с СД 2 типа. В исследование, наряду с больными СД, также были включены группы пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак, что позволило ответить на вопрос о целесообразности применения гларгина на стадии предиабета.

В целом более чем 6-летний период исследования ORIGIN позволил сделать следующие ключевые выводы. Прежде всего, применение инсулина гларгин обеспечивало стойкий целевой гликемический контроль на протяжении всего периода исследования. Достижение целевого уровня гликемии натощак оказывало нейтральный эффект на кардиоваскулярные исходы. При обеспечении нормогликемического контроля у большинства пациентов (58%) группы, получавшей инсулин гларгин, не возникало симптоматических гипогликемий, а частота тяжелых гипогликемий была очень низкой.

Одним из важных выводов для диабетологии является то, что инсулин гларгин (Лантус) в используемых дозах не повышает риск развития злокачественных новообразований.

В заключение необходимо подчеркнуть, что проблема сердечно-сосудистых заболеваний и выбор сахароснижающей терапии с учетом кардиопротекторных свойств препаратов у пациентов с СД остается не только одной из самых важных, но и одной из самых дискуссионных проблем. Применение современных подходов

к коррекции гипергликемии позволит значительно снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Литература

1. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998, 352, 837-853.
2. Gaede P.P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 580-591.
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from ADA and EASD // *Diabetes Care*. 2008, 31, 1-11.
4. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу, 2012
5. IDF Clinical Guidelines Task Force. IDF Global Guidelines for type 2 Diabetes, 2005.
6. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998, 352, 854-865.
7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effect // *Diabetes Rev.* 1998, 6, 89-131.
8. The ADVANCE Collaborative Group // *Engl. J. Med.* 2008, 358, 2560-2572.
9. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007, 298, 194-206.
10. Gerstein H.C. et al. The ORIGIN Study // *Am. Heart. J.* 2008, 155, 26-32.

Цукрознижувальна терапія в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і серцево-судинною патологією

А.С. Єфімов, Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті наведені сучасні погляди на проблему серцево-судинних захворювань та вибір цукрознижувальної терапії з урахуванням кардіопротекторних властивостей препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, цукрознижувальна терапія.

Glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and heart diseases

A.S. Yefimov, L.K. Sokolova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine"

Summary. The current views on the problem of heart disease and choosing glucose-lowering therapy with the cardioprotective properties of drugs in patients with diabetes are presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, heart diseases, glucose-lowering therapy.