

Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа

Аметов А.С., Карпова Е.В.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор — академик РАМН Л.К. Мошкетова)

В настоящее время, по данным Международной диабетической федерации, сахарным диабетом (СД) в мире болеют более 285 млн человек, и к 2030 г. эта цифра, вероятно, превысит 438 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). По данным Государственного регистра больных СД на 1 января 2010 г., в России насчитывается более 3,1 млн пациентов, из которых 2 822 634 с СД2. СД является основной причиной слепоты у взрослых в возрасте 20–74 лет, нетравматических ампутаций нижних конечностей и конечной стадии почечной недостаточности. Более 50–80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, люди с СД живут почти на 10 лет меньше, чем без диабета. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о значительном уменьшении риска развития поздних осложнений заболевания при улучшении гликемического контроля. В 2011 г. опубликован проект Консенсуса Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), в котором главный акцент сделан на индивидуальном подходе к лечению пациента. По рекомендациям экспертов РАЭ, монотерапия сахароснижающими препаратами в сочетании с модификацией образа жизни возможна лишь при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%. При исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% с момента диагностики заболевания следует сразу начинать комбинированную терапию, а при уровне HbA_{1c} выше 9,0% следует назначить инсулинотерапию. Важно отметить, что главным в выборе лечения должны быть безопасность и эффективность терапии. К одной из наиболее рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов относится сочетание метформина и ингибитора ДПП-4.

Ключевые слова: сахарный диабет, комбинированная терапия, ингибиторы ДПП-4

The early combined therapy by type 2 diabetes

Ametov A.S., Karpova E.V.

Russian Medical Academy of Advanced Studies, Moscow

According to the International Diabetes Federation there are at least 285 million people suffering from diabetes mellitus (DM) in the world, and by 2030 this figure is likely to be more than 438 million people, mostly at the expense of patients with type 2 diabetes (T2DM). According to the State register of diabetic patients on January 1, 2010 in Russia there are over 3.1 million patients with diabetes, among them 2,822,634 with T2DM. Diabetes is the leading cause of blindness in adults aged 20–74 years, non-traumatic lower limb amputations, and the last stage of kidney failure. More than 50–80% of patients with diabetes die of cardiovascular complications. In addition, people with T2DM live almost 10 years less than people without diabetes. With regard to the effective management of diabetes, there is strong evidence showing that improved glycemic control can significantly reduce the risk of late complications of the disease. The project Consensus of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) was published in 2011. The main emphasis in this project is on individual approach to treatment of the patient. According to the recommendations of experts RAE monotherapy antidiabetic agents in combination with lifestyle modification is possible only at the initial level of HbA_{1c} 6,5–7,5%. At the initial level of HbA_{1c} 7,6–9,0% combined therapy should be started immediately, and at the level of HbA_{1c} above 9.0% insulin therapy should be assigned. It is important to note that the priority in the choice of treatment should be safety and efficacy. For one of the most efficient is the combination of metformin and DPP-4 inhibitor

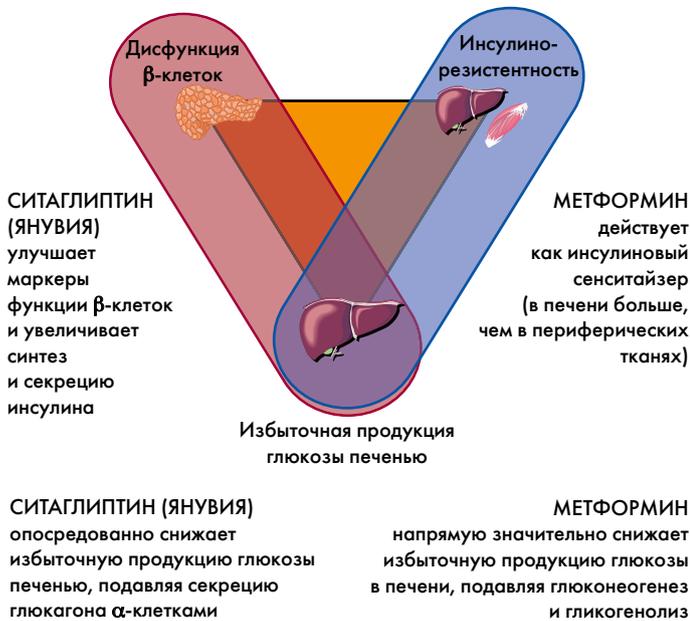
Key words: diabetes mellitus, combined therapy, DPP-4 inhibitors

В настоящее время, по данным Международной диабетической федерации, в мире сахарным диабетом (СД) болеют минимум 285 млн человек, и к 2030 г. эта цифра, вероятно, превысит 438 млн человек, в основном за счет больных СД2. Еще 20 лет назад численность больных СД на всей планете не превышала 30 млн человек [1]. Важно отметить, что в десятку стран с наибольшим числом больных СД, помимо Индии, Китая, США, Индонезии, Японии, Пакистана, Бразилии, Италии, Бангладеша, в настоящее время входит и Россия [2]. По данным Государственного регистра больных СД на 1 января 2010 г., в России насчитывалось более 3,1 млн пациентов с СД, из которых 2 822 634 с СД2. Однако данные контрольно-эпидемиологических исследований ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России в рамках Федеральной программы «Сахарный диабет» показали, что реальная распространенность заболевания составляет около 9 млн человек [1].

«Эра диабетических ком закончилась, пришла эра осложнений», — эти слова профессора П. Кемплера (2004) ярко проиллюстрировали отсчет новой эры в диабетологии, которая началась с момента, когда совершенствование средств и методов управления заболеванием, наконец-то, позволило сохранять жизнь пациентам с СД на ранних этапах, но поставило

перед врачами новые задачи по борьбе с ранними и поздними осложнениями, а также улучшением качества жизни. Основные осложнения включают в себя гипо- и гипергликемию, повышенный риск инфицирования, микроваскулярные осложнения (ретинопатия, нефропатия), нейропатию, макроваскулярные заболевания. СД является основной причиной слепоты у взрослых в возрасте 20–74 лет, нетравматических ампутаций нижних конечностей и терминальной стадии почечной недостаточности. Более 50–80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, люди с СД2 живут почти на 10 лет меньше, чем люди без диабета [2]. Поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на государственный уровень.

Хорошо известно, что СД является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов. В течение длительного времени применительно к СД2 существовало ошибочное мнение, что это заболевание легче лечить, чем СД1, что это более «мягкая» форма диабета, что нет необходимости формулировать более жесткие цели терапии, что осложнения могут как не возникать, так и быть неизбежными, и, наконец, что ожирение, часто сопутствующее СД2, лучше всего игнорировать по причине невозможности сделать с ним что-либо. Однако речь идет



Aschner P et al. Diabetes Care. 2006;29:2632–2637;
 Abbas i F et al. Diabetes Care. 1998;21:1301–1305;
 Inzucchi S E. JAMA 2002;287:360–372;
 Kirpichnikov D et al. Ann Intern Med. 2002;137:25–33;
 Zhou G et al. J Clin Invest. 2001;108:1167–1174.

Рис. 1. Комплексное влияние комбинированной терапии ситаглиптин (Янувия) + метформин на основные патогенетические звенья сахарного диабета 2 типа

о тяжелом и прогрессирующем заболевании, связанном с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений [3], причиной развития и прогрессирования которых является хроническая гипергликемия. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития поздних осложнений заболевания.

Не вызывает сомнений, что на современном этапе развития диабетологии общей целью лечения СД является достижение «около нормальных», т.е. максимально приближенных к физиологическим, уровней глюкозы крови без повышения риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больных [4].

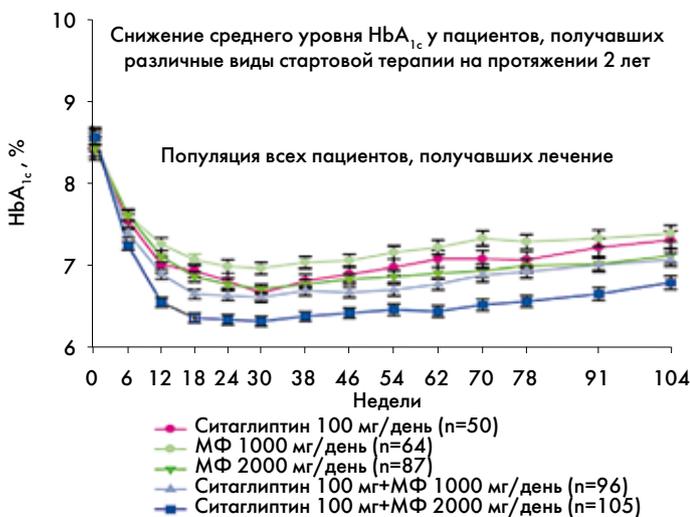


Рис. 2. Эффективность различных режимов монотерапии и комбинированного лечения ситаглиптин + метформин [7]

По последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета основой лечения СД являются диетотерапия в сочетании с физической активностью и применение метформина. Общей целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7%. При неэффективности этих мероприятий коррекцию гипергликемии обычно осуществляют комбинацией с другими группами гипогликемизирующих препаратов, модулирующих основные звенья патогенеза диабета.

Необходимо особо подчеркнуть, что успех терапии зависит во многом от того, насколько пациент вовлечен в программу лечения, насколько он осознает значимость соблюдения плана питания, роль физической активности, какова степень его комплаентности. Мотивация и поведение больного являются очень важными критическими факторами для достижения успеха в лечении СД при составлении терапевтического плана.

В 2011 году опубликован проект Консенсуса Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), в котором главный акцент сделан на индивидуальный подход к лечению пациента. По рекомендациям экспертов РАЭ, монотерапия сахароснижающими препаратами в сочетании с модификацией образа жизни возможна лишь при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%. При исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% с момента диагностики заболевания следует сразу начинать комбинированную терапию, а при уровне HbA_{1c} выше 9,0% следует назначить инсулинотерапию. Важно отметить, что главным в выборе лечения должны быть безопасность и эффективность терапии. К одной из наиболее рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов относится сочетание метформина и ингибитора ДПП-4 [5], представителем которого является ситаглиптин (Янувия).

Основываясь на том, что комбинированная терапия метформин и ситаглиптин способна оказывать положительное влияние на все патофизиологические дефекты развития заболевания (рис. 1) [6], проводилось несколько крупных исследований. В одном из них на протяжении 2 лет изучалась эффективность комбинации метформина и ситаглиптина в качестве терапии первой линии [7].

В данном исследовании с участием 153 пациентов комбинация ситаглиптина и метформина назначалась в дозе 50 мг и 1000 мг соответственно 2 раза в сутки в качестве терапии первой линии. Адекватность контроля гликемии оценивалась по изменению уровня HbA_{1c} относительно исходного через 1 и 2 года терапии. В результате через 1 год терапии среднее снижение уровня HbA_{1c} относительно исходного составило 1,8%. При продолжении исследования (n=105; исходный уровень HbA_{1c} в данной группе пациентов – 8,6%) среднее снижение уровня HbA_{1c} к концу 2-го года терапии составило 1,7%. Среди



Рис. 3. Динамика уровня гликированного гемоглобина при комбинированной терапии ситаглиптин + метформин в зависимости от исходных значений [7]

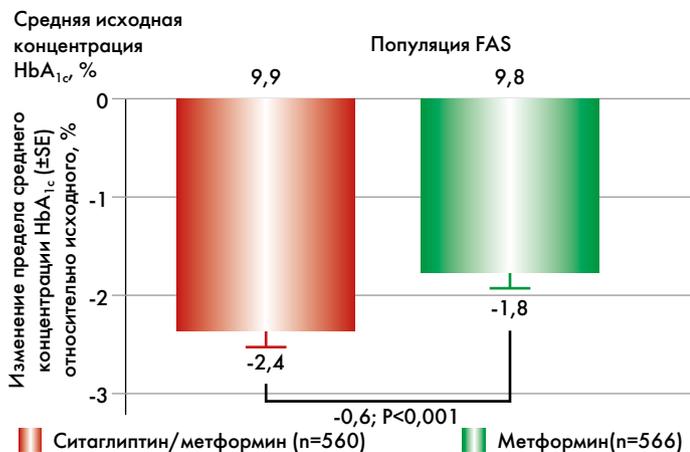


Рис. 4. Сравнительная оценка начальной терапии препаратом Янумет и метформином

пациентов, получавших ситаглиптин и метформин в дозах 50 мг и 500 мг соответственно 2 раза в сутки, среднее снижение уровня HbA_{1c} составило 1,4% (n=147 через 1 год и n=96 через 2 года), у принимавших метформин в монотерапии в дозе 1000 мг 2 раза в сутки – 1,3% (n=134 через 1 год и n=87 через 2 года), у принимавших метформин в монотерапии в дозе 500 мг 2 раза в сутки – 1,1% (n=64 через 2 года). В то же время, необходимо уточнить, что у пациентов, получавших монотерапию ситаглиптином в дозе 100 мг 1 раз в сутки, среднее снижение уровня HbA_{1c} относительно исходных значений составило 0,8% в конце 1 года (n=106) и 1,2% в конце 2 года терапии (n=50) (рис. 2).

Далее при анализе подгруппы пациентов, имевших исходно высокие значения HbA_{1c}, комбинация ситаглиптина (50 мг) и метформина (1000 мг) 2 раза в сутки продемонстрировала более выраженное снижение средних значений HbA_{1c} относительно исходного уровня, составивших в конце 1 года терапии при исходных значениях HbA_{1c} 10% и более – 3,1% (n=17), 9–10% – 2,2% (n=43), 8–9% – 1,7% (n=60) и менее 8% – 1,0% (n=33). Через 2 года терапии аналогичный показатель у больных, имевших исходный уровень HbA_{1c} 10% и более составил 3,3% (n=11), 9–10% – 2,5% (n=38), 8–9% – 1,6% (n=38) и менее 8% – 0,9% (n=29) (рис. 3).

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом факториальном исследовании, в котором принял участие 1091 пациент с СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне диетотерапии и физической нагрузки (уровень HbA_{1c} составлял 8,8%) изучалась начальная терапия ситаглиптином в комбинации с метформином. В данной работе было доказано, что в группе больных, получавших начальную терапию ситаглиптином в дозе 100 мг/сут и метформином в дозе 2000 мг/сут (n=178), через 24 недели терапии наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 2,1% по сравнению с плацебо (p<0,001). В других разделах данного исследования было показано среднее снижение уровня HbA_{1c} на 1,6% по сравнению с плацебо при приеме ситаглиптина в дозе 100 мг/сут и метформина в дозе 1000 мг/сут (n=183); на 1,3% при приеме метформина в дозе 2000 мг/сут (n=177); на 1,0% при приеме метформина в дозе 1000 мг/сут (n=178); и на 0,8% при приеме ситаглиптина в дозе 100 мг/сут (n=175), (p<0,001 для всех групп пациентов по сравнению с плацебо).

Через 24 недели у 66% пациентов, получавших начальную терапию ситаглиптином в дозе 100 мг/сут и метформином в дозе 2000 мг/сут, было достигнуто целевое значение уровня HbA_{1c}<7% по сравнению с 38% пациентами, которые принимали только метформин в дозе 2000 мг/сут. В других разделах данного исследования было показано, что целевое значение уровня HbA_{1c} было достигнуто у 43% больных, кото-

рые получали ситаглиптин в дозе 100 мг/сут и метформин в дозе 1000 мг/сут; у 23% пациентов, получавших метформин в дозе 1000 мг/сут, и у 20% пациентов, получавших ситаглиптин.

В исследование также была включена открытая группа, в состав которой входили 117 пациентов с выраженным повышением уровня HbA_{1c} (в среднем 11,2%). У данной категории больных при начальной терапии ситаглиптином в дозе 100 мг/сут и метформином в дозе 2000 мг/сут спустя 24 недели лечения наблюдалось значительно более высокое снижение уровня HbA_{1c} – на 2,9%. В исследовании также проводилось сравнение эффективности применения ситаглиптина с двумя наиболее широко используемыми дозировками метформина у пациентов, не получавших ранее никакой антигипергликемической терапии. У данной категории больных при применении ситаглиптина отмечалось среднее снижение уровня HbA_{1c} на 1,1% по сравнению с первоначальным значением, при применении метформина в дозе 1000 мг/сут снижение составило 1,1%, при применении метформина в дозе 2000 мг/сут – 1,2%.

Интересно также заметить, что в последние годы появились сведения о способности метформина увеличивать уровень ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанидов в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции/ трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидилпептидазы-4 [8].

Таким образом, преимущества комбинированной терапии ситаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комплементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. Возможность одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД2 обеспечивает высокий потенциал данного вида терапии. Комбинация ситаглиптина/метформина (Янумет®, Efficib®, Ristfor®, Velmetia®) в одной таблетке разработана с целью получения пользы от взаимодополняющих механизмов действия этих лекарственных препаратов различных классов.

В исследование, в котором оценивали эффективность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина (Янумет), вошли 560 пациентов, ранее не получавшие гипогликемической терапии, в возрасте 18–79 лет с СД2 и уровнем HbA_{1c}≥7,5% [9]. Ситаглиптин/метформин в составе фиксированной комбинации обеспечивали более значительное улучшение гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших сахароснижающей терапии. Снижение уровня HbA_{1c} от исходного к 18 неделе (основная конечная точка) было более значимо (p<0,001) на фоне применения Янумета в дозе 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки, чем на фоне приема метформина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки (рис. 4).

Кроме того, прием фиксированной комбинации ситаглиптина/метформин приводил к снижению уровня гликемии натощак в большей степени (p<0,001), чем монотерапия метформином. Больше количество пациентов, получавших фиксированную комбинацию, достигли целевых значений HbA_{1c}<7% (p<0,001), по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию метформином. К концу продленной фазы данного исследования длительностью 26 недель 8,8% пациентов, получавших ситаглиптин/метформин, и 16,7% пациентов, получавших монотерапию метформином, потребовались дополнительные гипогликемические препараты для достижения целевых показателей уровня глюкозы крови. Спустя 44 недели терапии в двух соответствующих группах отмечалось снижение уровня HbA_{1c} от исходного на 2,3% (95% ДИ 2,4, -2,1) по сравнению с 1,8% (95% ДИ 1,9, -1,6) (межгрупповые различия -0,5% в пользу фиксированной комбинации); снижение уровня гликемии натощак на 3,61 и 2,96 ммоль/л (p<0,001); 46% и 30% (p<0,001) пациентов достигли целевых показателей HbA_{1c}<7%.

Снижение массы тела от исходной наблюдалось в каждой из двух групп терапии (1,1 кг у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, и 1,2 кг у пациентов, получавших монотерапию метформином) [10].

В 2010 г. опубликованы данные исследования по оценке эффективности и безопасности ситаглиптина/метформина как стартовой терапии и в качестве монотерапии отдельных компонентов у пациентов с СД2 и уровнем HbA_{1c} 7,5–11%. В двойном слепом факториальном исследовании в течение 104 недель участвовал 1091 пациент с СД2, которые получали в качестве начальной сахароснижающей терапии комбинацию ситаглиптина и метформина, монотерапию метформином или ситаглиптином. Далее 517 пациентов продолжили участие в продленной фазе данного исследования. В виде комбинированной терапии 1 группа пациентов получала 50 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина 2 раза в сутки, 2 группа – 50 мг ситаглиптина и 500 мг метформина 2 раза в сутки, в виде монотерапии пациенты применяли 2000 мг в сутки метформина или 1000 мг в сутки метформина, или 100 мг в сутки ситаглиптина. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, были переведены с терапии плацебо на монотерапию метформином 2000 мг в сутки, начиная с 24 недели, и продолжили прием этих доз в продленной фазе. Через 104 недели лечения снижение

уровня HbA_{1c} в группе, получающей комбинацию ситаглиптина и метформина 50/1000 мг 2 раза в сутки, составило 1,7%, целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% достигли 60% пациентов. В группе пациентов, получавших комбинацию ситаглиптина и метформина 50/500 мг 2 раза в сутки, снижение уровня HbA_{1c} составило 1,4%, целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% достигли 45% пациентов. В группе пациентов, получавших монотерапию метформином 2000 мг в сутки, снижение уровня HbA_{1c} составило 1,3%, целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% достигли 45% пациентов. В группе пациентов, получавших монотерапию метформином 1000 мг в сутки, снижение уровня HbA_{1c} составило 1,1%, целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% достигли 28% пациентов. В группе пациентов, получавших монотерапию ситаглиптином 100 мг в сутки, снижение уровня HbA_{1c} составило 1,2%, целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% достигли 32% пациентов. Следует отметить, что частота развития эпизодов гипогликемии была низкой во всех группах лечения. Однако частота встречаемости побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была ниже в группе лечения ситаглиптином [11].

Таким образом, Янумет – фиксированная комбинация ситаглиптин/метформин – обеспечивает удобство в плане схемы терапии с применением одной таблетки, что может улучшить комплаентность терапии и контроль гликемии.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей. – М., 2011. –
2. Garcia-Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. // *Diabetes surgery*. – 2010. – P. 140–141.
3. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибиторов ДПП-4 // *Сахарный диабет*. – 2010. – № 2. – С. 69–75.
4. Аметов А.С., Карпова Е.В., Иванова Е.В. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2-го типа [обзор] // *Терапевтический архив*. – 2009. – Т. 81 (10). – С. 20–27.
5. 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 типа» // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. – С. 98–108.
6. Аметов А.С., Карпова Е.В. Применение ингибиторов ДПП-4 у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения* / А.С.Аметов. – М., 2011. С. 332–355.
7. Qi D.S. Two year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycemic control in patients with type 2 diabetes // *EASD Abstract August*. – 2008.
8. Halimi S., Schweizer A., Minic B. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – № 4 (3). – P. 481–492.
9. Reasner C.A., Olansky L., Seck T.L., et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin (JANUMET TM) in patients with type 2 diabetes mellitus provides superior glycemic control and A1C goal attainment with lower rates of abdominal pain and diarrhea vs. metformin alone [abstract no. 610-P]. // *Diabetes* – 2009. – 58 Suppl. 1 – P.A164. (Plus poster presented at the 69th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2009 Jun 5–9; New Orleans (LA)).
10. Olansky L., Reasner C.A., Seck T., et al. A strategy implementing initial therapy with a fixed-dose combination tablet of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes provides superior glycemic control compared with a strategy using initial metformin monotherapy over 44 weeks [abstract no. O-0535]. 20th World Diabetes Congress; 2009 Oct 18–22; Montreal (QC).
11. Williams-Herman D., Jonson J., Teng R., Golm G., Kaufman K.D., Goldstein B.J., Amatruda J.M. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2010. – № 12. – P. 442–451.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Карпова Екатерина Владимировна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: karpova-doc@mail.ru