

# Цели и задачи терапии сахарного диабета: интервью с экспертами

## Viewpoint

### Treatment goals and objectives of diabetes mellitus: interviews with experts

В Новосибирске 3 апреля 2017 г. состоялась международная конференция «Современный взгляд на цели и задачи терапии сахарного диабета 2-го типа», в которой приняли участие российские и зарубежные эксперты. Предлагаем вашему вниманию интервью с профессором кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором, врачом высшей категории **Людмилой Александровной Руйаткиной**; эндокринологом, профессором кафедры эндокринологии и метаболизма Университета Пизы (Италия) **Стефано Дель Прато**; кардиологом, сотрудником лаборатории катетеризации сердца Техасского научного центра здоровья (США), профессором **Робертом Чилтоном**.

*– Людмила Александровна, насколько, по Вашему мнению, значимо проведение международной конференции по сахарному диабету для Новосибирска?*

– Мы в Новосибирске уже не в первый раз встречаем экспертов из США и Европы. Для нас это важно, поскольку дает возможность проверить наш собственный уровень подготовки, который на сегодня соответствует международным стандартам, но время идет, появляется новая информация. Конечно, было интересно встретиться с профессором Стефано Дель Прато из Италии, профессором Робертом Чилтоном, задать вопросы. Уважаемых профессоров очень заинтересовало, как осуществляется работа диабетологической и кардиологической служб Новосибирска, и, по их мнению, urgentная кардиологическая служба у нас организована лучше, чем у них. Это позволяет нам достичь снижения летальности среди больных сахарным диабетом (СД), у которых развились urgentные кардиологические состояния. Такой обмен опытом для нас крайне важен, интересен и полезен.

*– Насколько актуальна сегодня проблема СД 2-го типа (СД 2) и ее влияния на сердечно-сосудистый риск (ССР)?*

– СД 2 – достаточно распространенное заболевание, тем более что в последние годы не удается посчитать скорость, с которой увеличивается заболеваемость СД в мире. Реальность опережает все подсчеты. В прошлом году в России закончилась программа «Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России» (исследование NATION), которая позволила на примере большого количества регионов посмотреть реальную распространенность СД. Оказалось, что 5,44% их жителей больны СД, причем в 1/2 случаев пациенты до участия в программе не знали, что у них СД 2. А в случаях, когда пациенты не знают о своем заболевании или не получают лечения, нередко развиваются серьезные осложнения, в том числе сердечно-сосудистые (ССО).

Многие годы эндокринологи и кардиологи рассуждали, что такое СД 2 – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или это само ССЗ. Сегодня существует такая средневзвешенная позиция: все зависит от длительности СД 2. Если она составляет 8 лет или более, то у них расценивают как ССЗ. Частота развития ССО у пациентов с СД 2, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, сердечная недостаточность, в 2 раза выше, чем у лиц без СД 2.

*– Людмила Александровна, спасибо.*

#### Современный взгляд на терапию СД: мнение зарубежных экспертов

Сегодня СД 2 является актуальной проблемой, поскольку значительно увеличивает риск развития ССО, а также



Профессор Стефано Дель Прато

снижает качество и продолжительность жизни. О том, как помочь пациентам с СД 2, мы поговорили с зарубежными экспертами: эндокринологом, профессором **Стефано Дель Прато** и кардиологом, профессором **Робертом Чилтоном**.

*– Профессор Дель Прато, учитывая огромное количество новых сахароснижающих препаратов, возможно ли когда-нибудь победить СД 2? Или до сих пор считается, что СД – прогрессирующее заболевание и нет никаких механизмов для отсрочки его дебюта и возникновения осложнений, ассоциированных с диабетом?*

**С. Дель Прато:** К сожалению, СД 2 представляет собой заболевание, которое невозможно устранить полностью, т.е. по-прежнему необходимо лечить пациентов длительное время. В связи с этим специалисты направляют свои усилия на снижение риска развития возможных осложнений, поскольку это является основной проблемой при СД 2. Для этого необходимо обеспечить адекватный гликемический контроль, а также контроль прочих метаболических процессов. В начале прошлого столетия появилось большое количество новых препаратов для лечения диабета, и это очень хорошо, потому что СД 2 – заболевание со сложным патогенезом. Таким образом, появление новых

препаратов, с одной стороны, усложняет выбор терапии, с другой – способствует расширению возможностей гликемического контроля и уменьшения риска развития разных осложнений.

**– Изменилось ли за последнее время что-то в понимании патогенеза СД 2? И как новые представления о патогенезе СД 2 влияют на выбор сахароснижающей терапии?**

**С. Дель Прато:** Как я говорил, СД 2 – это сложное прогрессирующее заболевание, имеющее 2 основных механизма развития. Первый связан с нарушением деятельности  $\beta$ -клеток, второй механизм заключается в нарушении биологического ответа тканей организма на действие инсулина, т.е. развивается инсулинорезистентность. И, чтобы это понять, ученым потребовалось очень много времени. Однако наука не стоит на месте, и сегодня уже известно о других механизмах развития СД 2, например, связанных с желудочно-кишечным трактом, так как там вырабатывается большое количество гормонов, в том числе инкретин, продукция которых организмом начинается после приема пищи и которые являются стимуляторами секреции инсулина. Инкретины деактивируются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Мы пытаемся повлиять на эти процессы, например, с помощью таких препаратов, как ингибиторы ДПП-4 – иДПП-4 (глиптины) либо агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Сегодня оба класса уже занимают прочные позиции во всех алгоритмах стратификации лечебной тактики при СД 2.

Другой момент – гипергликемия натощак и постпрандиально у пациентов с СД 2, важная роль в развитии которой принадлежит глюкагону, вырабатываемому в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы. Кроме того, немаловажную роль играет центральная нервная система (ЦНС), которая координирует все эти процессы, однако для нас это по-прежнему «черный ящик». Согласно мнению профессора Ральфа де Фронзо, патофизиология СД 2 связана с 8 механизмами:  $\alpha$ -клетки,  $\beta$ -клетки, желудочно-кишечный тракт, почки, инсулинорезистентность жировой и мышечной ткани, печени, а также ЦНС. Все эти механизмы являются целью специфической терапии. Самое главное, что остается сделать, – определить, какой механизм является основным. Мы ожидаем, что в ближайшее время будет много интересных открытий в этой области, что потребует от эндокринологов и диабетологов повышения своих профессиональных навыков.

Здесь я хотел бы дополнить, что, поскольку существует несколько механизмов развития СД 2, очень низка вероятность, что с помощью одного препарата можно будет обеспечить адекватный гликемический контроль. Сегодня мы должны это осознать и использовать комбинированную терапию, направленную на разные звенья патогенеза СД, уже на ранних этапах развития болезни. Так, например, в исследовании ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin plus Metformin Compared to Glipizide plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) был использован данный подход: пациентам назначали метформин и иДПП-4 алоглиптин, т.е. 2 препарата с комплементарными друг к другу механизмами действия.

**– В дебюте заболевания, если назначать монотерапию, на какой основной патогенетический механизм целесообразно в первую очередь обращать внимание – на дисфункцию  $\beta$ -клетки или инсулинорезистентность?**

**С. Дель Прато:** Как я говорил, существует по меньшей мере восемь механизмов, поэтому монотерапия вряд ли может привести к какому-то реальному результату. Ее будет недостаточно. Сейчас обсуждается вопрос о возможной эффективности монотерапии для профилактики, однако, если диагноз СД 2 установлен, показано проведение



Профессор Роберт Чилтон

комбинированной терапии. Кроме того, в настоящее время спорен вопрос, насколько рано при развитии болезни следует назначать комбинированную терапию – на этапе диагноза или немного позже. Если мы посмотрим на рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, то увидим, что после установления диагноза следует рекомендовать изменение стиля жизни, коррекцию диеты и метформин. Но это уже по сути комбинированная терапия, поскольку воздействует на два механизма СД 2. После назначения такой терапии через 3 мес пациенты должны пройти повторное обследование, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни глюкозы в крови. Если целевые уровни не достигнуты, следует назначить дополнительный препарат. И в 80% случаев я рекомендую назначать этот препарат. Поэтому нет никакой разницы, сразу назначать комбинированную терапию или в первые 3 мес обойтись только монотерапией. Все равно в итоге пациент получит комбинированную терапию.

**Р.Чилтон:** Я полностью согласен с профессором Дель Прато. Действительно, диабет – очень сложное заболевание. Примерно в 80% случаев у пациентов с СД 2 наблюдается артериальная гипертензия (АГ). Кроме того, практически у всех пациентов определяется дислипидемия. Поэтому, если мы хотим снизить риск развития ССО, помимо контроля гликемии следует контролировать уровень артериального давления, липидов в крови, а также стиль жизни.

**– Профессор Чилтон, насколько изменилась ситуация в терапии за последние 10 лет с учетом проведения большого количества исследований по оценке сахароснижающих препаратов у пациентов с высоким ССР?**

**Р.Чилтон:** Большой потенциал могут иметь иДПП-4, поскольку они не только снижают уровень глюкозы в крови, но и могут улучшить работу сердца в долгосрочной перспективе путем уменьшения кальцификации клапанов сердца. Также были получены результаты исследований, показывающие снижение сердечно-сосудистой смертности. В этих исследованиях изучались 2 класса препаратов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). НГЛТ-2 воздействует на один механизм, ГПП-1 – на другой, при этом снижается сердечно-сосудистая смертность. Однако

следует использовать 3 препарата, при этом третий препарат не должен иметь большого количества побочных эффектов. И в этом плане хорошо подходят глиптины. В прошлом году получены результаты исследований, показывающие, что благодаря представителю этого класса – алоглиптину – не только снижается уровень глюкозы в крови, но и замедляется темп образования атеросклеротических бляшек в сонной артерии. Такой результат получен впервые, причем в исследованиях на людях.

**– Чем отличается алоглиптин от других иДПП-4?**

**С. Дель Прато:** Это очень хороший вопрос. Не так просто на него ответить, но я попробую. Молекулы глиптинов можно сравнивать по 2 параметрам – с одной стороны, клинические результаты, с другой – фармакологические аспекты (структура молекулы, способы выведения, метаболизм, а также сродство к ДПП-4 и др.). Что касается снижения уровня гликированного гемоглобина, то различия между различными глиптинами не продемонстрировано. Однако в исследовании ENDURE показано, что алоглиптин приводит к значительному снижению уровней гликированного гемоглобина. Также есть данные исследований, в которых оценивалась сердечно-сосудистая безопасность иДПП-4, которые показали безопасность этих препаратов, но сравнительных исследований внутри класса проведено не было. В исследовании Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial – SAVOR-Timi (сексаглиптин) частота сердечно-сосудистых

событий составила 2%, в исследовании Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin – TECOS (ситаглиптин) – 4%, а в исследовании Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care – EXAMINE (алоглиптин) – 8%. Однако следует обратить внимание на профили пациентов, включенных в эти исследования. Процентное соотношение пациентов с сопутствующими ССР (АГ, дислипидемия, курение) во всех трех исследованиях было достаточно высоким, в исследовании EXAMINE с алоглиптином число больных, имеющих в анамнезе сердечную недостаточность, было наибольшим (28%), поскольку в нем участвовали пациенты, перенесшие ИМ. Для сравнения: в исследовании TECOS таких больных было 18%, а в исследовании SAVOR-Timi – всего 13%. Поэтому можно сказать, что алоглиптин имеет хороший профиль безопасности.

**Р. Чилтон:** С точки зрения кардиолога, все препараты класса глиптинов отличные. Действительно, у нас есть результаты исследований SAVOR-Timi, EXAMINE и TECOS. Но следует обратить внимание на статистику: если мы проследим истории болезней пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом сердечной недостаточности, то мы увидим, что 5-летняя выживаемость составит всего 50%. С учетом этих данных можно говорить, что в исследовании SAVOR-Timi с сексаглиптином ситуация была хуже, а в исследовании EXAMINE с алоглиптином – лучше.

**– Благодарим вас за интервью.**