

Смена парадигмы терапии гликемических нарушений

Интервью с заслуженным деятелем науки Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Александром Сергеевичем Аметовым.

Для цитирования: Смена парадигмы терапии гликемических нарушений. Интервью с А.С.Аметовым. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 12–15. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.12-15

Viewpoint

The change of glyceimic disorders therapy paradigm

Interview with A.S.Ametov

For citation: The change of glyceimic disorders therapy paradigm. Interview with A.S.Ametov. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 12–15. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.12-15

– Александр Сергеевич, для терапии сахарного диабета типа 2 (СД 2) создаются все новые и новые препараты. Влияет ли создание все более совершенных лекарств на стратегическое видение терапии диабета?

– Без сомнения, по мере накопления данных о самом заболевании, его осложнениях, с открытием все более тонких механизмов патогенеза СД меняются подходы к терапии. Это легко отследить по событиям последних лет и последовательной смене ракурса. Раньше все выполняемые исследования в нашей стране и мире были посвящены изучению того, как препараты снижают уровни глюкозы крови и гликированного гемоглобина, это было главным. По началу мы сетовали, что препаратов мало. Сейчас их уже семь классов.

Начиная с 2008 г. как результат исследовательской работы появилась тема безопасности сахароснижающей терапии, в том числе кардиобезопасности. Стартовым моментом для этого тренда стали результаты крупного исследования ACCORD, зафиксировавшие существенное увеличение смертности – на 22% – на фоне интенсивной терапии СД 2 по мере достижения хороших показателей гликемического контроля, достижения целевых значений. Именно тогда впервые задумались о последствиях снижения уровня глюкозы крови и задалась вопрос: может ли нормогликемия быть опасной для человека, страдающего диабетом? В процессе поиска ответа на этот вопрос пришли к выводу, что для больных диабетом наиболее опасна не норма-, гипер- или гипогликемия как таковые, а перепады максимальных значений глюкозы («пики» и «долины»), усиливающие оксидативный стресс и дающие тол-

чок к развитию осложнений. Наибольшую опасность представляли кардиоваскулярные осложнения, поэтому в дальнейшем было решено целенаправленно исследовать кардиобезопасность терапии. После этого все используемые в диабетологии препараты начали изучать через призму данного параметра. Был выполнен целый ряд исследований, и большинство препаратов подтвердило кардиобезопасность. Одно из исследований – SAVOR-TIMI – показало увеличение числа больных диабетом, нуждающихся в госпитализации по поводу сердечной недостаточности на фоне эффективного лечения диабета. Другое исследование по изучению препарата росиглитазон также показало его эффективность в отношении снижения уровня глюкозы, но при этом отмечались прогрессирование сердечной недостаточности и учащение случаев фатальных инфарктов миокарда. Эффективность в отношении контроля гликемии и негативные последствия для сердечно-сосудистой системы прозвучали диссонансом, стало понятно, что нормогликемия – не главное для кардиобезопасности. Было очевидно, что в изучении патогенеза СД упускается что-то важное. И это важное, но не открытое еще звено патогенеза, играет существенную роль в высокой смертности больных СД.

Вскоре было проведено исследование EMPA-REG OUTCOME, показавшее снижение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне применения одного из представителей класса глифлозинов. Оно показало, что значительное снижение этих показателей может не сопровождаться каким-то существенным снижением уровня глюкозы (в исследовании гликемия снизилась всего на 0,3–0,4%).



Эти данные вновь подстегнули исследователей в их поиске скрытых цепочек событий в патогенезе диабета. Если не влияние на гликемию, то что же является важным? На сцену вышли негликемические эффекты терапии. Влияние на смертность через достижение негликемических эффектов стало стратегической задачей, что знаменовало смену парадигмы терапии диабета. К настоящему времени известно, что негликемические эффекты в наибольшей степени характерны для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и метформина.

Хотя и сейчас в качестве скринингового параметра по-прежнему выступают уровни гликемии и гликированного гемоглобина, но снижение этих параметров уже не считается главным в терапии. Превалирующей целью стало стремление к кардио- и нефропротекции. Это общемировая тенденция, которая будет сохраняться и дальше.

– **Вы упомянули, что в изучении патогенеза длительное время упускались важные элементы. О чем идет речь?**

– Было не до конца ясно, на фоне каких поломок развивается диабет. Открытие этих элементов и воздействие на них позволили подняться на новый уровень в терапии, она стала патогенетически обоснованной. В настоящее время установлено 11 ведущих, вопиющих дефектов, каждый из которых по отдельности и в сочетании может привести к развитию картины СД 2. Эти повреждения лоцируются в разных органах и системах: поджелудочной железе (β -, α -клетки), печени, мышцах, жировой ткани, почках, головном мозге, это могут быть инкретиновые дефекты и т.д. Как только происходящий патологический процесс был привязан к конкретной локализации, применение препаратов, воздействующих на определенный «локус», сделало терапию патогенетической и высокоэффективной. Если дефектов несколько – их можно «перекрывать» комбинациями препаратов.

– **Если основные составляющие патогенеза СД раскрыты, то в чем причина неуспешности лечения и прогрессирования диабета?**

– Прежде всего причина в том, что у основной части пациентов диагноз СД ставится через 10–15 лет после запуска патологического процесса, когда заболевание уже состоялось. Организм проделал длительный путь неблагополучия, и потерянное время оборачивается свершившимися осложнениями. Кроме того, в терапии мы все еще не до конца понимаем последовательность событий и не учитываем их, давая рекомендации пациентам.

В лечении есть ключевые моменты:

1. Нейтрализация глюкозотоксичности. Если уровень глюкозы повышен, секреция инсулина нарушена.
2. Нейтрализация гиперглюкагонемии. Глюкагон постоянно стимулирует печень, и она выделяет глюкозу в кровь, потому что способна производить ее самостоятельно в рамках глюконеогенеза. Сейчас доказано, что и почки участвуют в процессе обмена глюкозы. Эти два процесса – глюкозотоксичность, снижающая выработку инсулина, и гиперглюкагонемия – образуют патологический замкнутый круг, который мы как врачи обязаны контролировать. И чем раньше мы вмешаемся, рекомендуя грамотное лечение, тем лучше будут перспективы у нашего пациента.

– **На каком этапе заболевания нужно начать медикаментозное лечение с современных позиций?**

– В современных руководствах медикаментозное вмешательство регламентируется исходя из скрининговых данных уровня гликированного гемоглобина. Я же сторонник максимально раннего назначения современных препаратов. Чем раньше восстановим контроль над гликемией и метаболизмом жира, тем большие надежды мы можем связывать с данным пациентом, лечение его будет более эффективным и безопасным. Под контролем заболевания, разумеется, мы подразумеваем не только грамотную работу врача, но и волевые, интеллектуальные, физические усилия со стороны пациента, ведь эффективное лечение СД 2 невозможно без активной вовлеченности больного, без его высокой мотивированности.

В настоящее время идеология раннего вмешательства активно развивается и приобретает все больше почитателей. Традиционное назначение препаратов *post factum*, уже после свершившихся событий, видится устаревшим. У многих пациентов лечение начинается после утраты функции более половины β -клеток, нанесенный урон уже невосполним. С поздним началом терапии, когда заболевание уже состоялось, когда имеют место поздние осложнения, связаны в целом неудовлетворительные результаты. Новая парадигма не похожа на то, что считается признанным на данный момент – когда врачи и пациенты все время «догоняют уходящий поезд». Итальянский эндокринолог Стефано дель Прато эту тактику определил как «лечение до неудачи»: результат не получили – мчимся дальше, вновь что-то назначается вслепую. Новые подходы предполагают спокойную превентивную работу двух сторон – пациента и его врача.

– **Заложена ли эта идея раннего медикаментозного вмешательства в современные рекомендации?**

– Она там не заложена, поскольку рекомендации опираются на доказательную базу, они ею и определяются. Рекомендации – это дорабатываемые документы, очередные версии содержат новые данные и новые предложения для разных клинических ситуаций. Новая парадигма по раннему медикаментозному контролю над гликемией и метаболизмом жира – это веяние сегодняшнего дня, которое будет отражено в будущих документах. Но следует отметить, что не вызывает сомнений важность модификации образа жизни пациента еще на этапе предиабета, когда в соответствии с действующими документами лекарствен-

ная терапия, кроме метформина, еще не показана. Это насущная необходимость, предупреждающая дальнейшее поступательное развитие тяжелого хронического заболевания.

Кроме того, в действующих документах тактика лечения привязана к показателю гликированного гемоглобина. Думается, в будущем это также изменится, поскольку гликированный гемоглобин отражает не суть проблемы конкретного пациента, а лишь результат происходящих патологических процессов. Этот параметр – «средняя температура по больнице», ориентир для общепринятой, но несовершенной тактики под названием «снижение уровня глюкозы». Как уже было отмечено, коррекция этого параметра не должна являться самоцелью. Тактической задачей должно быть обдуманное воздействие на дефекты обмена глюкозы, о которых говорилось ранее, стратегической – контроль заболевания, повышение качества жизни, снижение вероятности осложнений и преждевременного фатального исхода.

– **Александр Сергеевич, могли бы Вы более конкретно рассказать, каким образом действующие лекарственные препараты должны работать в соответствии с новой концепцией терапии СД?**

– Дело в том, что уже созданные препараты идеально вписываются в новую парадигму, поскольку в целом известно, на какие из 11 критических дефектов они воздействуют. Средства с инкретиновой активностью – иДПП-4 и аГПП-1 – с учетом их гликемического и негликемического эффектов «закрывают» 7 из них; на 4 дефекта воздействуют метформин и тиазолидиндионы. С почками работают иНГЛТ-2. Таким образом, в нашем распоряжении имеется набор современных препаратов, которые мы можем целенаправленно использовать для управления хроническим неизлечимым заболеванием. Для большинства случаев диабета, особенно на ранних его стадиях, сочетания, например, метформина и перорального иДПП-4 (что намного проще), метформина и инъекционного аГПП-1, более чем достаточно. Разработчики новых препаратов, конечно, учитывают последние данные исследований и выпускают на рынок готовые оптимальные комбинации. В качестве примера можно привести новый продукт компании «Такеда» – препарат Випдомет. Это комбинация метформина и иДПП-4 алоглиптина, воздействующая на большинство возможных звеньев в патогенезе СД, и пациенты уже могут получать результаты, используя этот препарат. На мой

взгляд, будущее именно за такими сочетаниями, учитывающими разные аспекты патогенеза СД. Это препараты, способные действовать в том числе на опережение.

– Александр Сергеевич, в чем преимущество иДПП-4 алоглиптина? Почему комбинация именно алоглиптина и метформина может быть рекомендована в качестве 1-й линии терапии диабета?

– На примере иДПП-4 алоглиптина можно иллюстрировать последние достижения диабетологии. В уникальный глюкозозависимый механизм действия этого препарата заложена возможность дифференцированного подхода к разному уровню гликемии: алоглиптин работает только тогда, когда глюкоза повышена, после достижения нормальных значений он приостанавливает свою активность. Он возвращает уровень гликемии к нормальным значениям, восстанавливая взаимоотношения между инсулином и глюкагоном. Алоглиптин относится к высокобезопасным препаратам, поскольку не снижает уровень глюкозы ниже нормальных значений, опасность гипогликемии минимальна. Это огромная разница в сравнении с многими другими препаратами.

Комбинация алоглиптина и метформина очень разумна. Метформин регулирует ночную продукцию глюкозы печенью, контролирует гликемию натощак. Днем уровень глюкозы повышается в ответ на прием пищи, и тогда начинает работать иДПП-4. Можно прогнозировать, что если передвинуть старт применения комбинации метформина и иДПП-4 алоглиптина на исток заболевания, то терапия будет выполнять защитную роль по отношению к β -клеткам, что уберет их от преждевременного истощения. Таким образом, мы корректно воздействуем на чувствительный динамический баланс глюкозы, расставив своих помощников в правильных местах и подключив их в нужное время. Во благо пациента для круглосуточного контроля уровня гликемии

используются разные механизмы действия двух препаратов. В отношении такой терапии можно использовать термин «управление процессами».

– Рекомендация применения комбинированной терапии «как можно раньше» звучит довольно революционно. На данный момент лекарственная терапия назначается пациентам только с диагностированным СД.

– Конечно, мы не можем призывать врачей назначать препараты вне показаний. И при этом мы можем рассказывать о последних данных, помогающих врачам разумно выстраивать схему терапии. Видится очень важным перемещать усилия врачей на этап, когда мы еще можем предотвратить или отодвинуть развернутую форму заболевания на значительно более поздний срок. Активное, но при этом оберегающее вмешательство на ранних этапах поможет предотвратить развитие осложнений. Ведь погибают люди от осложнений, а не от повышенного сахара. Предупреждение гипогликемии не менее важно, поскольку глюкоза обеспечивает гомеостаз энергии всех клеток, и он должен поддерживаться на определенном уровне каждую секунду. Поэтому воздействия должны быть предельно деликатны. Назначая иДПП-4, мы можем рассчитывать, что у пациента, например с кардиологическими проблемами, не разовьется гипогликемия или наоборот уровень глюкозы чрезмерно не повысится, и мы предупредим глюкозотоксичность. Этот класс препаратов, в том числе алоглиптин, регулирует динамический баланс, их применение физиологично.

– Вы рассказали практически о волшебной таблетке. Может быть, ее будет достаточно для решения проблем пациента с СД 2?

– Тут важно усилие, с помощью которого мы добьемся результата. Мы уже говорили о том, что успешное лечение этого заболевания зависит не только от назначений врача. Как и

раньше, львиная доля ответственности по-прежнему лежит на самом пациенте. При запущенном патологическом процессе мы будем вынуждены компенсировать неправильный рацион питания назначением все более высоких доз препаратов, вплоть до максимальных. Максимальные дозы принимать на длительной основе не представляется возможным, поскольку вместе с дозами увеличивается риск нежелательных явлений, а они описаны для каждого, даже самого современного и деликатного препарата. Кроме того, длительное применение высоких доз приводит к истощению, и тогда эта волшебная таблетка, которая эффективно работала, перестает оказывать действие, на которое мы рассчитывали. Произойдет так называемая вторичная неудача.

Таким образом, назначать лечение необходимо как можно раньше, исходя из современных документов и инструкций к препаратам, – как только поставлен диагноз СД. Такая же безотлагательность требуется и в модификации питания и физической активности, без чего не удастся стабилизировать состояние пациента. Без этого комплекса мер заболевание будет неуклонно прогрессировать и требовать все более серьезной терапии. Призываю врачей при назначении лечения в большей степени опираться на параметры глюкозы натощак (этот параметр контролирует на ранних стадиях метформин) и глюкозы после еды (на этот показатель эффективно влияют, например, средства с инкретиновой активностью). Терапия может включать разные версии комбинаций, но врач и пациент должны рутинно контролировать именно эти две точки.

Средства с инкретиновой активностью, в частности иДПП-4, демонстрируют наибольший уровень безопасности и высокую эффективность с учетом наших знаний о патогенезе диабета.

– Александр Сергеевич, благодарим Вас за интервью.