

# Возможности ранней комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа

К.м.н. Е.А. ШЕСТАКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

**Ряд современных алгоритмов терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) предусматривает старт интенсивной сахароснижающей терапии при уровне  $HbA_{1c}$  на момент постановки диагноза более 7,5%. Рассматриваются возможные преимущества комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2.**

*Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, комбинированная терапия.*

## Possible benefits of early combination therapy of type 2 diabetes

E.A. SHESTAKOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Some current international and national guidelines for type 2 diabetes recommend intensive start of antidiabetic treatment if  $HbA_{1c}$  is more than 7.5% at the moment of diagnosis of type 2 diabetes. The article speculates on the possible benefits of combination therapy at the very early stages of type 2 diabetes progression.**

*Keywords: type 2 diabetes, combination therapy.*

doi: 10.14341/probl201561556-59

Многие рекомендации по терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2), в том числе рекомендации Российской ассоциации эндокринологов [1], рекомендации ААСЕ/АСЕ (2015) [2] и объединенные рекомендации ADA/EASD [3], предлагают интенсифицировать сахароснижающую терапию в том случае, когда предыдущий этап терапии потерпел неудачу. В частности, большинство алгоритмов на первом этапе предусматривает использование метформина в качестве монотерапии и добавление второй линии терапии при невозможности достичь целей гликемического контроля на метформине.

Такой подход вынуждает врача дожидаться декомпенсации углеводного обмена у пациента и только после этого предпринимать шаги по ее устранению. Вследствие этого возникает период, когда пациенты находятся вне зоны целевых значений гликемии и длительность этого периода зависит от времени обращения пациента за медицинской помощью.

Однако все большее число исследований указывает на то, что при активном лечении пациентов с самого дебюта заболевания (тщательный контроль гликемии в дебюте СД2) активируется «метаболическая память» — состояние, при котором осложнения СД2 «по инерции» не прогрессируют даже в условиях декомпенсации углеводного обмена [4]. Концепция «метаболической памяти» предполагает необходимость достижения максимально эффек-

тивного контроля гликемии уже при первых признаках нарушения углеводного обмена (например, путем исходного назначения комбинации препаратов). С учетом высокого риска развития нежелательных явлений на фоне интенсивной сахароснижающей терапии необходимо крайне настороженно относиться к выбору препаратов для начальной комбинированной терапии с учетом профиля их побочных эффектов и лекарственного взаимодействия.

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, одобренные Российской ассоциацией эндокринологов, стратифицируют лечебную тактику в отношении пациентов с СД2 в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [1]. В дебюте СД2, когда уровень  $HbA_{1c}$  находится в диапазоне 6,5—7,5%, согласно алгоритмам, достаточно назначения монотерапии с использованием метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Эти группы препаратов выбраны в связи с низким риском гипогликемии — главного ограничивающего фактора интенсификации сахароснижающей терапии. Стартовая комбинация сахароснижающих препаратов рекомендована, начиная с уровня  $HbA_{1c}$  7,6%. Рекомендации ААСЕ/АСЕ (2015) также реко-

### Сведения об авторе:

Шестакова Екатерина Алексеевна — к.м.н., н.с. отд. интервенционной кардиологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва;  
e-mail: katiashestakova@mail.ru

мендуют рассматривать старт с двойной комбинации при таких же показателях гликемии [2]. В объединенных рекомендациях ADA/EASD комбинация препаратов в дебюте заболевания может быть назначена при уровне  $HbA_{1c}$  9% и более, так как при такой степени декомпенсации углеводного обмена эффективность одного лишь препарата маловероятна [3]. Таким образом, данные рекомендации основаны на принципе достижения целевых показателей гликемического контроля, а не на необходимости изменения естественного течения заболевания [5]. Альтернативный подход может заключаться в применении комбинации метформина и сахароснижающего препарата другого класса в дебюте СД2 при уровне  $HbA_{1c} < 7,5\%$ ; это сочетание позволяет сохранить потенциал  $\beta$ -клеток и тем самым продлить время компенсации СД2 за счет использования собственных резервов организма.

Для оценки эффектов ранней комбинированной терапии О. Phung и соавт. [6] в 2014 г. провели систематический обзор и метаанализ результатов исследований, которые включали пациентов с нелеченым СД2, получавших в качестве первой линии терапии комбинацию метформина с другим сахароснижающим препаратом или только монотерапию метформином. В анализ было включено 15 рандомизированных клинических исследований, общее количество участников превысило 6500 человек. Средний исходный уровень  $HbA_{1c}$  находился в пределах 7,2–9,9%, т.е. в ряде случаев комбинированная терапия назначалась тогда, когда алгоритмы позволяют обойтись одним сахароснижающим препаратом. Монотерапии метформином противопоставлялась комбинация метформина с иДПП-4 в 5 исследованиях, с препаратами сульфонилмочевины (СМ) — в 3 исследованиях, с глинидами — в 1, с тиазолидиндионами (ТЗД) — в 5 и с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) — в 2.

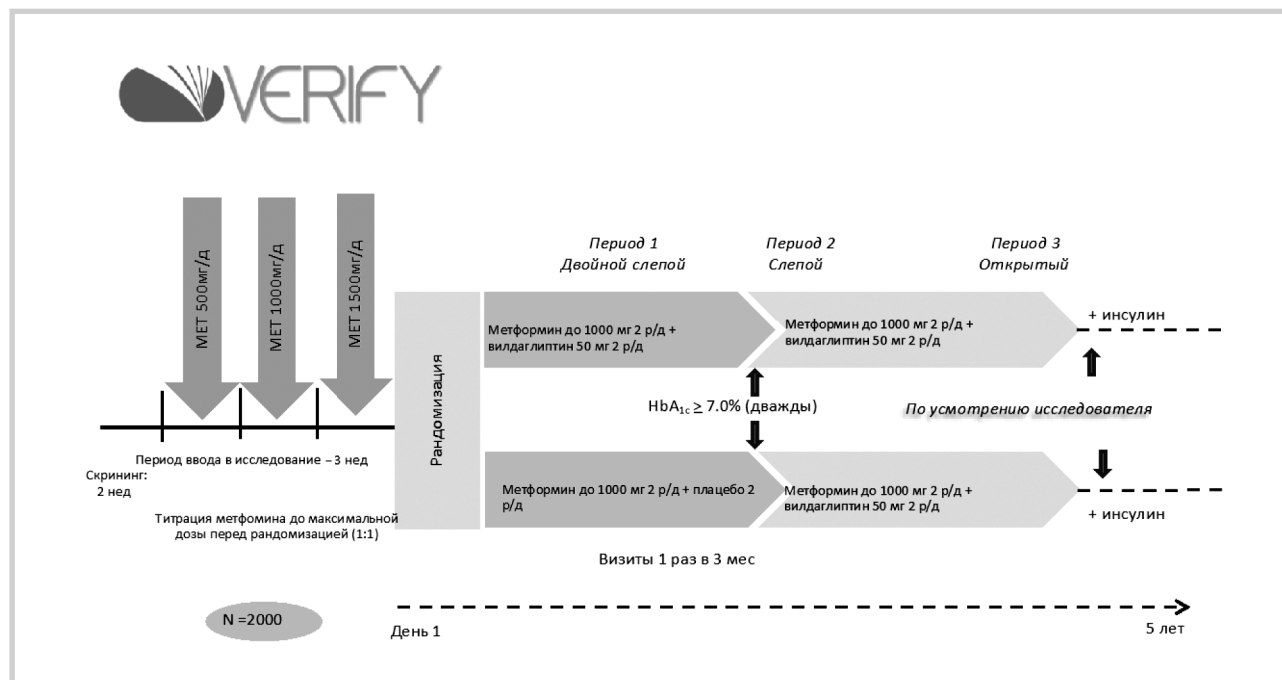
Результаты сравнения двух разных режимов терапии оценивались по двум важным параметрам: эффективности терапии по степени снижения уровня  $HbA_{1c}$  и риску развития гипогликемии. Оказалось, что комбинированная терапия позволила достичь достоверно более низкого значения  $HbA_{1c}$  и достоверно большее число пациентов достигло целевых уровней  $HbA_{1c}$  по сравнению с монотерапией метформином. Если результаты, касающиеся эффективности комбинированной терапии, были ожидаемыми, то оценка безопасности комбинированной терапии у пациентов с недавно выявленным СД2 была одной из главных задач проведенного анализа. При учете всех данных частота гипогликемий при использовании комбинации сахароснижающих препаратов была выше, чем при монотерапии метформином. Однако когда из анализа были исключены исследования с применением препаратов СМ и

глинидов, различия исчезли, что еще раз свидетельствует о том, что комбинированная терапия в дебюте заболевания препаратами с низким риском развития гипогликемий (метформин, инкретиннаправленная терапия, ТЗД, иНГЛТ-2) предоставляет части пациентов с СД2 значительные преимущества.

Из результатов данного метаанализа можно сделать несколько выводов. Во-первых, оно подтвердило, что стартовая комбинированная сахароснижающая терапия более эффективна у лиц без длительного анамнеза СД2 при исходном уровне  $HbA_{1c}$ , начиная с 7,2%, т.е. с ранних стадий заболевания. Во-вторых, комбинированная терапия на ранних этапах может быть безопасной, если не использовать препараты с выраженным риском гипогликемий. Безопасность комбинации еще более усилится, если использовать препараты с различным механизмом действия, так как это позволяет снизить дозы каждого из компонентов. Имеются данные о том, что пациенты более привержены лечению в виде монотерапии [7], однако эту проблему можно решить путем назначения фиксированных комбинаций препаратов [8].

Одним из ключевых моментов выбора начальной комбинации сахароснижающих препаратов должна являться физиологичность назначаемой терапии. Ведь смысл раннего интенсивного старта терапии заключается в попытке изменения темпов течения заболевания, в максимально длительном сохранении собственных резервов инсулина. Необходимо подчеркнуть, что оба препарата в комбинации должны обладать различным механизмом действия: с одной стороны, это снизит вероятность проявления потенциальных нежелательных явлений, с другой — позволит воздействовать одновременно на разные пути регуляции углеводного обмена и обеспечит более эффективный контроль гликемии. Метформин давно занимает место первой линии терапии в большинстве международных рекомендаций благодаря высокой эффективности, безопасности и большого опыта применения. Поэтому он и занимает одну из позиций в составе комбинированной терапии. Второе место в комбинации у лиц с впервые выявленным СД2 должен занимать препарат, обладающий как патогенетически обоснованным действием, так и оптимальным профилем безопасности, что особенно важно для данной категории пациентов с относительно невысокими значениями  $HbA_{1c}$ .

Из 5 вариантов комбинаций, проанализированных в работе О. Phung и соавт. [6], в наибольшей степени представленным требованиям отвечает комбинация метформина с иДПП-4. Комбинация метформина с препаратами СМ и глинидами продемонстрировала большое количество гипогликемий, а комбинация метформина с иНГЛТ-2, хотя и без-



Дизайн исследования VERIFY.

опасна с точки зрения развития гипогликемий, но не отвечает критерию патогенетического лечения. Комбинация метформина с ТЗД крайне эффективна в борьбе с инсулинорезистентностью, но не влияет на секрецию инсулина. Метаанализ О. Phung и соавт. [6] не включал исследования комбинации метформина с аГПП-1. С точки зрения механизма действия аГПП-1, от этой комбинации также можно ожидать высокой эффективности в плане регуляции не только углеводного обмена, но и веса, а также благоприятного профиля безопасности. Применение данной комбинации у пациентов на ранних стадиях СД2 может ограничиваться необходимостью инъекционного введения аГПП-1, но данная проблема нивелируется появлением препаратов, вводимых 1 раз в неделю.

Исследования, включенные в метаанализ, характеризовались относительно коротким сроком наблюдения (в большинстве случаев не более 24 нед.) Для оценки длительного эффекта ранней комбинации метформина с представителем класса иДПП-4 (вилдаглиптином) было задумано уникальное по целям исследование VERIFY [9]. Это 5-летнее международное рандомизированное двойное слепое исследование будет включать около 2000 пациентов, не получавших ранее сахароснижающей терапии или получавших метформин не более 1 мес. Пациенты будут разделены на две группы: одна будет получать монотерапию метформином, вторая — изначально комбинацию метформина с вилдаглиптином. Основным параметром исследования является время до неудачи

стартовой терапии и необходимости старта инсулинотерапии. При отсутствии достижения целевых значений гликемии ( $HbA_{1c}$  дважды более 7%) у пациентов первой группы к их терапии также будет добавлен вилдаглиптин; в дальнейшем декомпенсация углеводного обмена у обеих групп будет корректироваться инсулинотерапией в соответствии с локальными рекомендациями (см. рисунок).

Уникальной особенностью этого исследования является то, что исходный уровень  $HbA_{1c}$  должен составлять 6,5—7,5%, т.е. тот уровень, при котором, согласно алгоритмам, не требуется назначения комбинированной сахароснижающей терапии. Гипотеза, заложенная в основу исследования VERIFY, заключается в том, что воздействие на два ключевых механизма развития СД2 (дефект секреции инсулина и инсулинорезистентность) с помощью препаратов двух разных классов с самых ранних этапов заболевания определит более благоприятный прогноз пациентов по сравнению с режимом постепенной интенсификации сахароснижающей терапии. К тому же иДПП-4 — единственный класс препаратов, нормализующий секрецию глюкагона при СД2. Авторы исследования [10] надеются, что синергизм метформина и вилдаглиптина, проявляющийся в увеличении активной формы ГПП-1, позволит как можно дольше сохранить функцию  $\beta$ -клеток у пациентов с начальными стадиями СД2.

За 5 лет исследования у пациентов без выраженной декомпенсации углеводного обмена сложно будет оценить частоту развития микро- и макрососу-

дистых осложнений при двух режимах терапии. Поэтому исследование VERIFY и не ставит перед собой эту цель. Тем не менее в исследовании будут оцениваться все прогностические факторы развития поздних осложнений СД2 (выраженность микроальбуминурии, наличие микроаневризм на глазном дне, сердечно-сосудистый анамнез и др.). Возможно, между группами моно- и комбинированной терапии будут выявлены различия в темпах развития осложнений СД2, на которые позже можно будет опираться при планировании наблюдательных программ.

Таким образом, согласно имеющимся данным, ранняя интенсивная сахароснижающая терапия у пациентов с небольшим стажем СД2 позволяет бо-

лее эффективно достигать контроля гликемии, чем монотерапия. Назначение комбинированной терапии с самого старта заболевания при уровне  $HbA_{1c} < 7,5\%$  может улучшить прогноз пациентов за счет эффекта «метаболической памяти», замедлить развитие и прогрессирование осложнений СД. Однако необходимы проспективные исследования с оценкой долгосрочных эффектов такого режима терапии.

#### Конфликт интересов отсутствует.

Автор участвовала в образовательных мероприятиях, спонсируемых компаниями Новартис Фарма, MSD, Такеда, Ново Нордиск. Настоящая статья подготовлена без какого-либо участия третьих лиц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. Дедова И.И., Шестаковой Е.А. (вып. 7-й). // *Сахарный диабет*. 2015;18:1S:1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151s1-112.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract*. 2015;21(4):438-447. doi: 10.4158/EP15693.CS.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. «Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании сосудистых рисков сахарного диабета». // *Терапевтический архив*. 2015; в печати. [Dedov II, Shestakova MV. The phenomenon of «metabolic memory» in predicting cardiovascular risk of diabetes. *Ter Arkh*. 2015. in press. (In Russ.)].
5. Engel SS, Seck TL, Golm GT, et al. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. *Endocr Pract*. 2013;19(5):751-775. doi: 10.4158/EP12436.OR.
6. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):410-417. doi: 10.1111/dom.12233.
7. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2001;23(8):1311-1320. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80110-7.
8. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1157-1168. doi: 10.1185/03007995.2011.570745.
9. Del Prato S, Foley JE, Kothny W, et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med*. 2014;31(10):1178-1184. doi: 10.1111/dme.12508.
10. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1114-1124. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00875.x.