

Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме

Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть проблему выбора препаратов сахароснижающей терапии, выявить тенденции в назначении различных групп пероральных сахароснижающих препаратов.

Основные положения. На момент постановки диагноза сахарного диабета (СД) 2 типа из-за выраженного нарушения углеводного обмена многим пациентам необходима своевременная комбинированная терапия сахароснижающими препаратами. Произошла смена парадигмы в выборе лекарственных средств (ЛС) в момент инициации лечения в пользу сахароснижающих препаратов с доказанным нефро- и кардиопротективным эффектом (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа). Рекомендуется назначать препараты в зависимости от наличия или отсутствия установленного ассоциированного сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) и факторов сердечно-сосудистого риска, безопасности в отношении гипогликемических событий, поэтому часто выбор схемы лечения оказывается затруднительным. По-прежнему первой линией терапии для пациентов без установленных АССЗ остается метформин, однако в подавляющем большинстве случаев требуется комбинированная терапия. Но недостаточная комплаентность, продолжение использования монотерапии, несмотря на необходимость ее усиления, отрицание больным необходимости приема дополнительных ЛС могут ускорять наступление и прогрессирование множества осложнений заболевания. В таких случаях удобно применение комбинированных средств, снижающих количество принимаемых таблеток, но при этом позволяющих увеличить комплаентность и достичь необходимых целей.

Наиболее частой комбинацией сахароснижающих ЛС является сочетание метформина и препарата сульфонилмочевины (ПСМ). Однако из-за разнородности фармакокинетики и фармакодинамики молекул внутри последней группы к выбору следует подходить осмысленно. Высокая селективность некоторых из ПСМ позволяет говорить об их более мягком влиянии на снижение уровня глюкозы. Применение ПСМ также более экономически выгодно, чем использование других антидиабетических препаратов.

Заключение. Большой выбор доступных в настоящее время препаратов позволяет врачу подобрать оптимальные сахароснижающие схемы с учетом индивидуальных особенностей пациента. Современные комбинированные препараты являются терапией выбора для большинства больных СД. Стоимость также оказывает влияние на выбор сахароснижающих средств. Главное, чтобы используемые препараты были хорошо изучены, эффективны и безопасны.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, комбинированная терапия, сульфонилмочевина, глимепирид, метформин.

Вклад авторов: Черникова Н.А. — разработка концепции и дизайна обзора, сбор и обработка данных, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Кнышенко О.А. — сбор и обработка данных, анализ результатов, написание и редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44

Current Management of Type 2 Diabetes Mellitus: What to Pay Attention to in Outpatient Settings

N.A. Chernikova, O.A. Knyschenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the problem of selecting antihyperglycemic drugs; to identify the trends in prescription of various groups of oral antihyperglycemic agents.

Key Points. When type 2 diabetes mellitus (DM2) is diagnosed, a number of patients need prompt combined antihyperglycemic therapy because of a marked carbohydrate metabolism disorder. The prescription paradigm of initial therapy has shifted towards antihyperglycemic agents with established nephro- and cardioprotective effects (sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists). Drugs are recommended depending on presence or absence of a comorbid cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular risk factors, and safety as regards hypoglycaemic events; therefore, very often selection of a therapeutic regimen can be challenging. Still, the first-line treatment for patients without CVD is metformin; however, a combined therapy is required in the majority of cases. Poor

Черникова Наталья Альбертовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5043-5759. <https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>. E-mail: nachendoc@yandex.ru

Кнышенко Ольга Андреевна — клинический аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0003-0501-0307>. E-mail: knishchenko.olga@yandex.ru

compliance, continued use of monotherapy, despite the need to boost the therapy, patient's reluctance to take additional drugs can facilitate occurrence and progression of a lot of associated complications. In such cases, combined medications reducing the amount of tablets and improving compliance are useful.

The most common combination of antihyperglycemic drugs is metformin and sulfonylureas. Still, care should be taken because of differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the molecules in the latter group. High selectivity of some sulfonylureas can evidence their milder effect for glucose level reduction. Sulfonylureas are also cost-effective as compared to other antidiabetic medications.

Conclusion. A wide choice of drugs allows a medical professional selecting an optimal antihyperglycemic regimen, taking into account individual characteristics of a patient. Prompt combined medications are a treatment of choice for the majority of patients with DM. Selection of antihyperglycemic drugs is affected by the cost as well. The most important thing is that the drugs are well-studied, efficient and safe.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, combined therapy, sulphonylurea, Glimepiride, metformin.

Contributions: Chernikova, N.A. — review concept and design; data collection and processing; analysis of results; text compilation and editing, approval of the manuscript for publication; Knyshenko, O.A. — data collection and processing; analysis of results; text compilation and editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Current Management of Type 2 Diabetes Mellitus: What to Pay Attention to in Outpatient Settings. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 40–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в нашей стране 4,8 млн больных СД 2 типа, и только около двух третей из них принимают рекомендованную им сахароснижающую терапию¹. На сегодняшний день более 90% врачей, по данным российского Федерального регистра сахарного диабета, при назначении двухкомпонентной сахароснижающей терапии предпочтение отдают комбинации метформина и препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Данный выбор обусловлен длительным опытом их использования, высокой эффективностью и низкой стоимостью.

В классе ПСМ существует несколько поколений препаратов. К первому относятся толбутамид, карбутамид и др., которые не применяются с 1998 года, ко второму поколению — глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, к третьему — глимепирид. Действие препаратов заключается в основном в стимуляции β-клеток поджелудочной железы, что сопровождается усилением синтеза и выброса инсулина. Для проявления эффекта ПСМ необходимо наличие достаточного количества функционирующих β-клеток. Помимо непосредственно сахароснижающего, некоторые ПСМ оказывают и внепанкреатическое действие (усиление чувствительности тканей к инсулину, снижение синтеза глюкозы печенью). Подобные эффекты наиболее выражены у третьей генерации ПСМ и обусловлены увеличением количества инсулин-чувствительных рецепторов в клетках-мишенях.

ПСМ имеют различные выраженность сахароснижающего эффекта и длительность действия. Они различаются между собой как фармакокинетикой, так и фармакодинамикой, что объясняет внутригрупповую неоднородность препаратов. Так, например, выраженность сахароснижающего эффекта глимепирида дозозависима.

В НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга в 2016 году было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Глимепирид Канон 4 мг и Амарил 4 мг (рис. 1, 2), по результатам которого получены нижеследующие данные [1].

- Максимальная концентрация активного вещества глимепирида при пероральном применении обоих препаратов достигается через 2–2,5 часа после приема.
- Последующее снижение концентрации имеет экспоненциальный характер со временем половинного убывания порядка 8,7 часа.
- Сравнение фармакокинетики отечественного и зарубежного препаратов показало, что их фармакокине-

тические показатели существенно не различаются. По критериям, оговоренным в методических рекомендациях по проведению сравнительных исследований биоэквивалентности лекарственных средств, препараты являются биоэквивалентными.

Рис. 1. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема препаратов Глимепирид Канон и Амарил в линейных координатах
Fig. 1. Averaged dynamics of blood Glimepiride concentration after therapy with Glimepiride Canon and Amaryl in linear coordinates

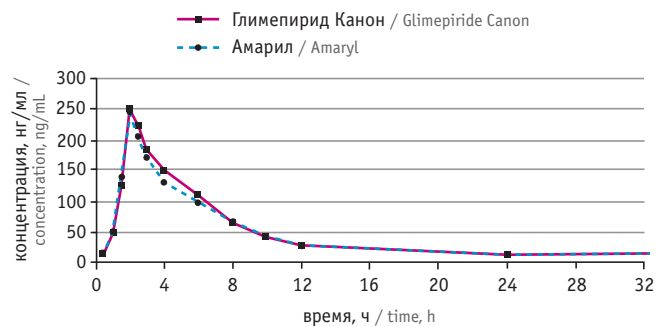
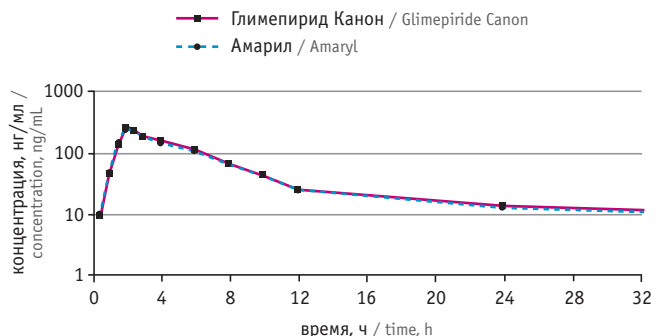


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации глимепирида в плазме крови после приема препаратов Глимепирид Канон и Амарил в полулогарифмических координатах
Fig. 2. Averaged dynamics of blood Glimepiride concentration after therapy with Glimepiride Canon and Amaryl in semi-logarithmic coordinates



¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://sd.diaregistry.ru/> (дата обращения — 15.02.2021).

Их биоэквивалентность при высокой сахароснижающей активности и низком риске гипогликемий позволяет широко использовать оба препарата в реальной клинической практике.

Рис. 3. Средние значения концентрации гликлазида во времени в нелинейных координатах после однократного приема Гликлазида Канон и Диабетона МВ

Fig. 3. Average Gliclazide concentration vs. time in non-linear coordinates following a single dose of Gliclazide Canon and Diabeton MR

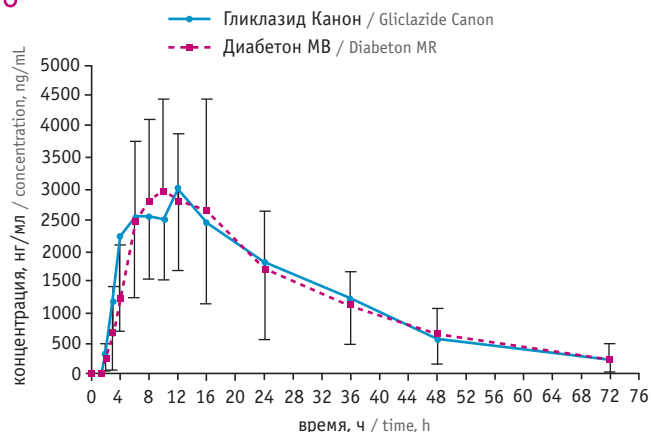


Рис. 4. Усредненная динамика концентрации метформина в плазме крови после приема препаратов Метформин Канон и Глюкофаж: А — в линейных координатах, В — в полулогарифмических координатах
Fig. 4. Averaged dynamics of blood Metformin concentration after therapy with Metformin Canon and Glucophage: A — linear coordinates, B — semi-logarithmic coordinates

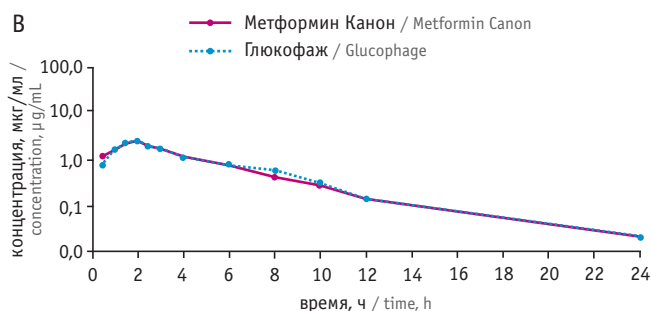
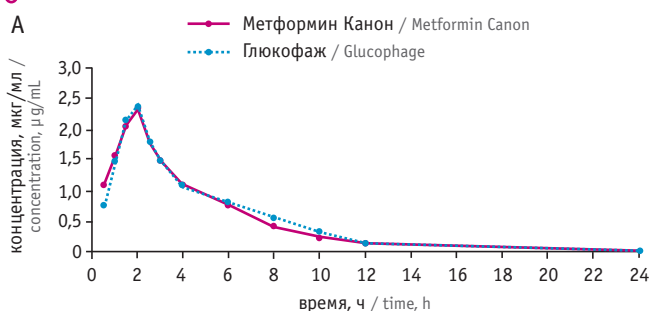
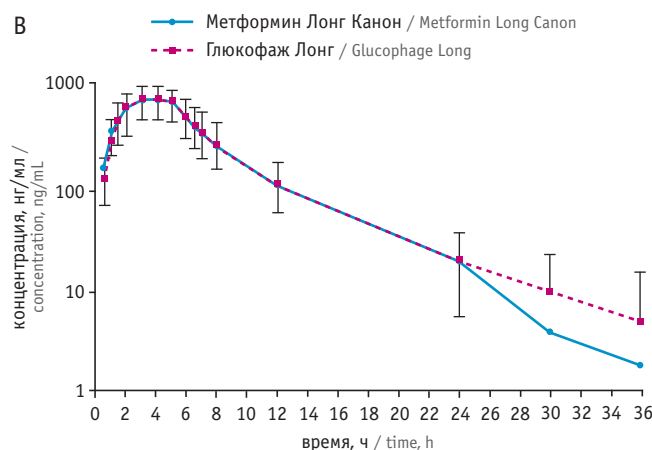
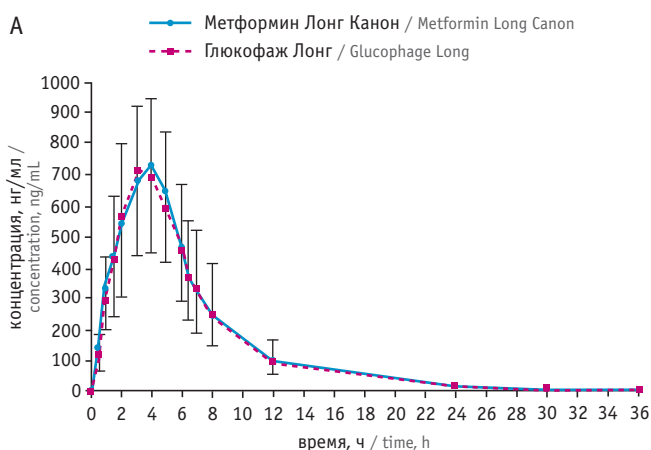


Рис. 5. Усредненная динамика концентрации метформина с пролонгированным действием, немодифицированным высвобождением в плазме крови после приема препаратов Метформин Лонг Канон и Глюкофаж Лонг: А — в линейных координатах, В — в полулогарифмических координатах
Fig. 5. Averaged dynamics of blood concentration of long-acting Metformin after therapy with Metformin Long Canon and Glucophage Long: A — linear coordinates, B — semi-logarithmic coordinates



Кроме того, в НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга проводились исследования фармакологической биоэквивалентности Гликлазида Канон и Диабетона МВ (препараты гликлазида — представителя второго поколения) (рис. 3). Они показали достаточную сопоставимость сравниваемых кривых.

Следующей парой стали Метформин Канон 1000 мг в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и препарат сравнения Глюкофаж 1000 мг (рис. 4). На рисунке 4 продемонстрированы сопоставимые результаты по динамике концентрации метформина в плазме крови после приема сравниваемых препаратов.

На рисунке 5 представлены данные сравнительного исследования биоэквивалентности Метформина Лонг Канон и Глюкофажа Лонг в дозировке 750 мг. Из них можно сделать вывод о сходной динамике концентрации препаратов.

Известно, что наиболее частая комбинация сахароснижающих лекарственных средств — сочетание ПСМ и метформина.

При проведении проспективного открытого рандомизированного сравнительного исследования фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Глидика М и Амарил М (глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) у здоровых добровольцев с однократным приемом натошак получены данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности обоих препаратов и их биоэквивалентности (табл.).

Таблица / Table

Результаты оценки биоэквивалентности, 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} Глидика М/Амарил М, %
Bioequivalence assessment results, 90% CI for geometric mean ratio of AUC_{0-t} and C_{max} Glidika M/Amaryl M, %

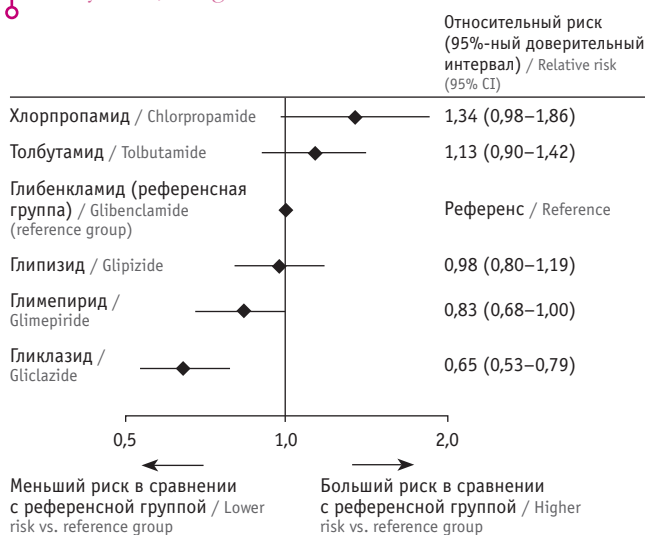
Параметры / Parameter	90%-ный ДИ / 90% CI	Коэффициент вариации / Coefficient of variation	Допустимые значения 90%-ного ДИ / Acceptable 90% CI
<i>Глимепирид / Glimepiride</i>			
AUC_{0-t}	90,94–104,08	18,99	80–125
C_{max}	83,75–106,12	33,93	80–125
<i>Метформин / Metformin</i>			
AUC_{0-t}	95,23–109,24	19,30	80–125
C_{max}	97,50–111,95	19,44	80–125

Таким образом, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга представил нам несколько исследований, оценивающих биоэквивалентность оригинальных препаратов и их дженериков, по результатам которых мы можем предполагать их сопоставимую эффективность.

Благодаря низкой стоимости и высокой эффективности ПСМ очень часто назначаются диабетологами всего мира. Но на сегодняшний день на первый план выходит безопасность проводимой терапии, и ниже мы приводим данные метаанализа, полученные профессором Скоттом Симпсоном и его коллегами, опубликованные в журнале The Lancet: Diabetes and Endocrinology в 2015 году [2]. Они свидетельствуют о крайней разнородности влияния препаратов из группы ПСМ на смертность от любых причин (рис. 6).

Рис. 6. Сравнение всех случаев смерти, связанных с приемом различных препаратов сульфонилмочевины, с использованием прямых и косвенных доказательств

Fig. 6. Comparison of all deaths associated with various sulfonylureas, using direct and indirect evidences



В метаанализ включены 18 исследований: 167 327 пациентов, принимавших ПСМ [2]. Из них 9% (14 970 человек) умерли по каким-либо причинам, и проводился анализ влияния принимаемых ими препаратов на исход. Использование гликлазида, глимепирида было связано со значимо более низким риском смерти по сравнению с таковым в референсной группе глибенкламида, в то время как прием глипизиды сопровождался аналогичным риском.

В этом же метаанализе изучали зависимость риска смерти от сердечно-сосудистых причин от вида ПСМ, которые принимали пациенты. Однако в эту часть исследования вошли только 13 работ: 5% смертей среди 145 916 больных, применявших ПСМ. И здесь получены схожие с результатами (рис. 7).

Активация митохондриальных K_{ATP} -каналов играет решающую роль в механической защите сердца, которая является результатом ишемического preconditionирования. И если ПСМ первого поколения, взаимодействуя с митохондриальными K_{ATP} -каналами, не осуществляют кардиопротекцию при ишемии, то второе и третье поколение ПСМ эту кардиопротекцию реализуют [3].

При исследовании смертности от всех причин у пациентов с наличием как сердечно-сосудистых заболеваний, так и заболеваний печени (неалкогольного цирроза) получены данные, свидетельствующие о меньших рисках неблагоприятных исходов у больных, принимающих ПСМ (рис. 8). Использование глимепирида и гликлазида ассоциировано с более низкими рисками смерти и сердечно-сосудистых событий, чем прием глибенкламида и глипизиды (см. рис. 6, 7) [4].

Исследование F.-S. Yen и соавт. показало, что использование ПСМ у пациентов с циррозом печени и СД 2 типа связано с более низким риском всевозможной смертности, чем их неиспользование. Авторы выявили, что прием ПСМ сопровождается меньшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально уменьшается и риск цирротической декомпенсации.

Однако следует помнить, что метаболизм большинства ПСМ осуществляется печенью, поэтому если при компенсированном циррозе печени их применение возможно,

Рис. 7. Сравнение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов, принимавших различные препараты сульфонилмочевины

Fig. 7. Comparison of cardiovascular risk of death in patients treated with various sulfonylureas

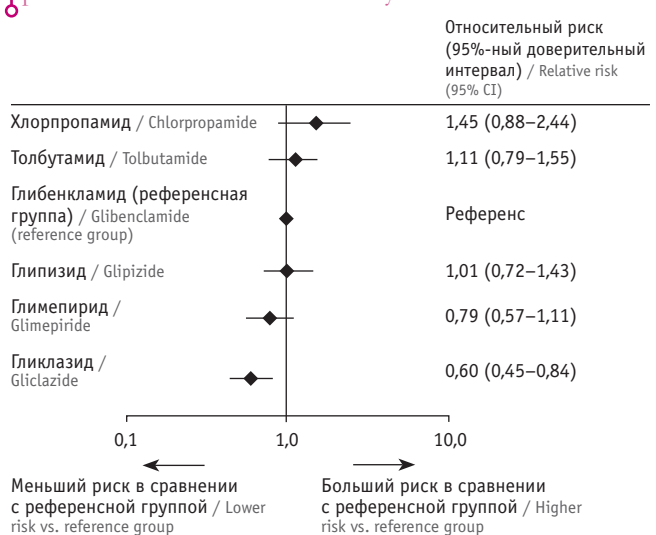
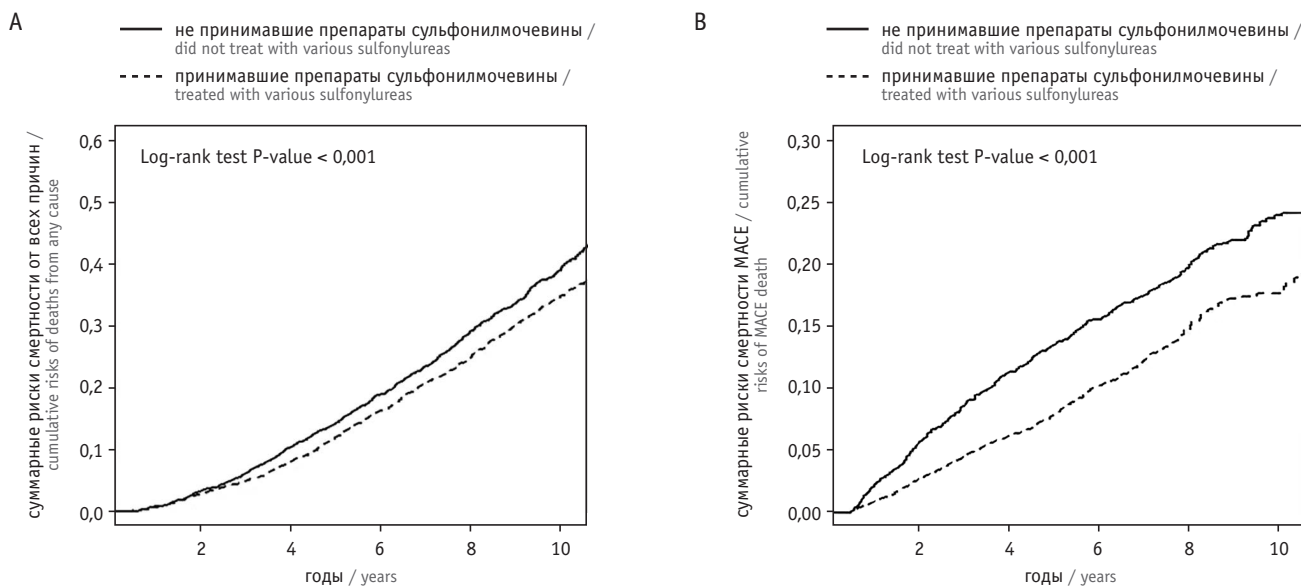


Рис. 8. А — кумулятивные кривые, ассоциированные со смертностью от всех причин; В — кумулятивные кривые заболеваемости со смертностью от MACE

Fig. 8. A — cumulative curves associated with deaths from any cause; B — cumulative morbidity curves with MACE deaths



то при декомпенсации и выраженном нарушении функции печени ПСМ не рекомендованы.

Влияние на почечную функцию имеет свои особенности у каждого препарата данной группы.

Впервые около 50 лет назад было показано, что у пациентов с СД 2 типа происходит увеличение экскреции альбумина. При дальнейших исследованиях выяснилось, что альбуминурия является предиктором развития как диабетической, так и недиабетической болезни почек. В настоящее время известно, что низкий уровень альбуминурии, соотношения альбумина и креатинина менее 3 мг/ммоль ассоциированы с меньшим риском гипертонии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Прием ПСМ предотвращает развитие и снижение альбуминурии за счет протективного влияния непосредственно на сам клубочек почки [5].

При этом стоит помнить, что использование глибенкламида не рекомендовано при скорости клубочковой фильтра-

ции (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м². Это отличает его от остальных представителей ПСМ, применение которых возможно при хронической болезни почек (ХБП) вплоть до стадии 3б, когда СКФ уменьшается до 30 мл/мин/1,73 м². С прогрессированием ХБП снижается клиренс сахароснижающих препаратов, поэтому в таких ситуациях может потребоваться коррекция дозы ПСМ, чтобы избежать возможной гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой выбор доступных в настоящее время препаратов позволяет врачу подобрать оптимальные сахароснижающие схемы с учетом индивидуальных особенностей пациента. Современные комбинированные препараты являются терапией выбора для большинства больных СД. Стоимость также оказывает влияние на выбор сахароснижающих средств. Главное, чтобы используемые препараты были хорошо изучены, эффективны и безопасны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Глимепирид Канон 4 мг и Амарил 4 мг GLIM-08/2015. URL: <http://pharmso.ru/klinicheskie-issledovaniya/nashi-proekty.html> (дата обращения — 15.02.2021). [Open randomised crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Glimpiride Canon 4mg and Amaryl 4mg GLIM-08/2015. URL: <http://pharmso.ru/klinicheskie-issledovaniya/nashi-proekty.html> (Access date: 15.02.2021). (in Russian)]
2. Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(1): 43–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
3. Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение.* 2019; 8(1): 40–8. [Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Sulfonylureas: the role and place of drugs in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019; 8(1): 40–8. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-11005
4. Yen F.-S., Lai J.-N., Wei J.C.-C. et al. Sulfonylureas may be useful for glycemic management in patients with diabetes and liver cirrhosis. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243783. DOI: 10.1371/journal.pone.0243783
5. Sung K.-C., Ryu S., Lee J.-Y. et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *Am. Hear Assoc.* 2016; 5(9): e003245. DOI: 10.1161/JAHA.116.003245 ■

Поступила / Received: 16.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2021