



В. Г. Каджарян, Н.И. Капшитарь

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты, результаты исследования.

Описаны 11 групп медикаментозных сахароснижающих средств, механизм их действия, дозировки, компании-производители и торговые названия, показания и противопоказания к применению, возможные побочные эффекты и результаты международных исследований.

Нове у лікуванні цукрового діабету 2 типу

В. Г. Каджарян, Н. І. Капшитарь

Описали 11 груп медикаментозних цукрознижуючих засобів, механізм їхньої дії, дозування, компанії-виробники та торговельні назви, показання та протипоказання до застосування, можливі побічні дії та результати міжнародних досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, цукрознижуючі препарати, результати дослідження.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 74–79

New in the treatment of type 2 diabetes mellitus

V. G. Kadzharyan, N. I. Kapshytar

11 groups of medicamental hypoglycemic agents were highlighted. Mechanism of their action, dosage, trade names, indications and contraindications for use, possible side effects and the results of international trials were discussed.

Key words: diabetes mellitus type 2, hypoglycemic drugs, the results of the research.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 74–79

Сахарный диабет (СД) – серьезная медико-социальная проблема практически всех стран мира. В последнее время отмечена тенденция к росту заболеваемости диабетом, в мире зарегистрировано более 355 млн больных СД 2 типа, что составляет 90–95% от общего числа больных СД [1]. Каждый день в мире диагностируют 3200 случаев СД, каждые 10 секунд на планете именно от диабета умирает человек, а это приблизительно 513 больных ежедневно, 66 пациентов теряют зрение, а 153 человека – конечность [2]. В Украине зарегистрировано 9083 тыс. больных СД, это 2% от общего населения, среди них 186 тыс. пациентов инсулинозависимы. Ежегодный прирост больных диабетом обоих типов в Украине составляет 50–60 тыс. человек. Стоит заметить, что при этом на каждого учтенного больного приходится 3–4 неучтенных [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе данных современной научной литературы по вопросам лечения сахарного диабета 2 типа обосновать выбор сахароснижающей терапии.

В настоящее время появляется все больше разнообразных фармакологических препаратов, что чрезвычайно усложняет ведение гликемии у больных СД 2 типа и вызывает противоречия, растет также обеспокоенность их потенциальными побочными эффектами. Поэтому, когда лечащий врач становится перед выбором сахароснижающей терапии, он должен четко осознавать все возможные варианты современного лечения, преимущества и недостатки всех групп препаратов, представленных на рынке [4]. Для лечения диабета 2 типа применяют 11 групп медикаментозных сахароснижающих средств.

Бигуаниды. О гипогликемизирующем действии производных гуанидина было известно еще до открытия инсулина. Перорально их начали применять в 1926 г., но в связи с высокой токсичностью и внедрением инсулина исследование и применение бигуанидов приостановили, и только 15 лет назад их рейтинг стал расти [5]. По современным представлениям, бигуаниды угнетают окисление глюкозы, стимулируя анаэробный гликолиз, что ведет к накоплению в тканях и крови избытка пировиноградной и особенно молочной кислоты. Одновременно ингибируется глюконеогенез в печени и мышцах, при этом, по некоторым данным, производные диметилбигуанида подавляют образование глюкозы, главным образом, из лактата и пирувата. Бигуаниды тормозят липогенез, что проявляется снижением синтеза этерифицированных жирных кислот, холестерина, триглицеридов и бета-липопротеидов. Важно, что наряду с этим бигуаниды обладают анорексигенными свойствами, способствуют восстановлению чувствительности периферических тканей к инсулину [6,7].

Самым частым побочным эффектом бигуанидов является диспепсия, которая обычно начинается с металлического привкуса во рту, тошноты, боли в животе и переходит в выраженную диарею. Она проходит после отмены препарата, после чего обычно удается продолжить лечение им же, но в меньшей дозе или при разделении суточной дозы на 2–3 приема [7]. Гипогликемия от лечения бигуанидами бывает крайне редко, как правило, при их сочетании с сульфаниламидами или препаратами инсулина. На фоне приема метформина контроль уровня лактата производится не реже двух раз в год или немедленно при появлении жалоб на мышечные боли [8].



Как в консенсусе ADA/EASD, так и в рекомендациях IDF метформин может быть препаратом выбора сахароснижающей терапии СД 2 типа. Многие врачи считают, что метформин выбран в качестве препарата первой линии из-за особенностей его механизма действия и профиля безопасности. Но д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины Б.Н. Маньковский считает, что это мнение ошибочно, подтверждая свою точку зрения многими фактами, и делает вывод, что метформин был выбран в качестве препарата первой линии, так как это единственный препарат, который в исследовании UKPDS продемонстрировал способность снижать риск развития инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности, по сравнению с группой диетотерапии и других сахароснижающих средств (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), которые не показали подобного эффекта [9].

Производные сульфаниламидов. Производные сульфаниламидов (ПСМ) относятся к группе секретогогов, так как их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина β -клетками ПЖЖ, особенно в присутствии глюкозы. Препараты связываются со специфическими рецепторами на плазматической мембране β -клеток. Это приводит к быстрому закрытию АТФ-К⁺ каналов, пассивному выходу К⁺ из β -клеток и деполяризации мембраны. В свою очередь, открываются потенциалзависимые Са²⁺ каналы, что ведет к поступлению Са²⁺ внутрь β -клетки. Быстрое увеличение цитозольного пула Са²⁺ приводит к активации эффекторных систем. В результате происходит повышение секреции инсулина [10,11].

Глибенкламид (1,75/3,5/5 мг) – сульфаниламидный препарат II генерации. Некоторые авторы считают, что на сегодня глибенкламид является «золотым стандартом» в лечении СД 2. Помимо основного действия, глибенкламид повышает чувствительность тканей к инсулину даже в условиях гиперинсулинемии [11].

Появившиеся в последние годы микронизированные формы (Манинил 1,75 и 3,5 мг) характеризуются 100% биодоступностью и большей эффективностью при употреблении в меньшей разовой и суточной дозе, обеспечивают полное высвобождение действующего вещества в течение пяти минут и быстрое всасывание. Максимальная концентрация обеспечивается на пике постпрандиальной гипергликемии. Это приводит к снижению риска гипогликемий в периоды между приемами пищи [12].

Гликлазид (Диабетон 60 мг, Диабетон МВ 30 мг, 60 мг) помимо сахароснижающего действия оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гематологические показатели и реологические свойства крови. Гликлазид лучше всего стимулирует раннюю фазу секреции инсулина, поэтому самая распространенная схема приема – 2 раза в день [9]. В последнее время преимущественно используется новая форма гликлазида с модифицированным постепенным высвобождением – Диабетон МВ 60 мг. Уникальная структура препарата обеспечивает антиоксидантное свойство Диабетона МВ и протекцию β -клеток поджелудочной железы [9,13]. Резуль-

таты исследования ADVANCE дали возможность Диабетону МВ 60 мг стать первым и единственным сахароснижающим препаратом, для которого зарегистрировано показание «предупреждение осложнений СД 2 типа: уменьшение риска развития микро- и макрососудистых осложнений, в частности, новых случаев прогрессирования нефропатии у пациентов с СД 2 типа» [9,14].

Глимепирид (Амарил 1/2/3/4 мг; Глемаз 4 мг) – препарат III поколения. Он вступает во взаимодействие с рецептором β -клеток в 2,5 раза быстрее традиционных ПСМ и диссоциирует из связанного с рецептором состояния в 8–9 раз активнее. Эти свойства способствуют инсулиносберегающему действию и предупреждают развитие гиперинсулинемии. Глимепирид также снижает инсулинорезистентность в периферических тканях, способствует снижению индекса массы тела у пациентов с ожирением, что считают дополнительным механизмом действия [15].

Практическую значимость представляют его экстрапанкреатические эффекты: антиагрегантный, антихолестеринемический и антиишемический [16]. Глимепирид, действуя на сульфаниламидные рецепторы в поджелудочной железе (SUR-1), не влияет на родственные рецепторы в сердце (SUR-2), не препятствует дилатации сосудов в ответ на ишемию и не повышает угрозу развития острых коронарных синдромов. Снижение уровня глюкозы в крови натощак достигается только через 1–2 недели терапии [15].

Гликвидон (Глюренорм 30 мг) – препарат, назначение которого возможно больным с умеренно выраженными заболеваниями почек. Следует отметить, что Гликвидон – короткодействующий препарат, поэтому кратность приема может быть увеличена до 3 раз в день.

Глипизид (Глибенец 5 мг) в настоящее время представлен двумя основными формами: традиционной и пролонгированной (Глибенец Ретард или ГИТС: гастроинтестинальная терапевтическая система). В отличие от традиционной формы, Глибенец Ретард поступает из таблетки в ЖКТ постепенно и постоянно за счет осмотически активного ядра [12].

Изучение уровня инсулина и глюкозы в крови при использовании различных ПСМ показало, что соотношение повышения концентрации инсулина и снижения концентрации глюкозы составляет для глимепирида 0,03, гликлазида – 0,07, глипизиды – 0,11, глибенкламида – 0,16. Сахароснижающее действие глимепирида наибольшее среди ПСМ при минимальной стимуляции инсулярного аппарата. В соответствии с равновесными дозами WHO-ATC Index 1 мг глимепирида = 5 мг глипизиды = 5 мг глибенкламида = 30 мг гликвидона = 30 мг гликлазида MR = 80 мг гликлазида.

Прандиальные регуляторы гликемии. Меглитиниды (глиниды) стимулируют секрецию инсулина β -клетками. Глиниды связываются с собственным специфическим рецептором, который является частью АТФ-зависимого К⁺-канала. За счет быстрой нормализации уровня стимулированного инсулина после приема данных препаратов минимизируется риск гипогликемических состояний в промежутках между едой.

Репаглинид (Новонорм 0,5/1/2 мг) – производное бензойной кислоты – *in vitro* не стимулирует секрецию инсу-



лина β -клетками при отсутствии в среде глюкозы, но при концентрации глюкозы выше 5 ммоль/л оказывается более активным, чем ПСМ. Препарат быстро всасывается, начало действия наступает через 5–10 мин, что позволяет больному принимать его непосредственно перед едой [17].

Натеглинид (Старликс 60/120 мг) – производное фенилаланина, вызывает выраженную секрецию инсулина в первые 15 мин после приема пищи. В последующие 3–4 ч концентрация инсулина возвращается к исходным значениям, т. е. удается избежать развития гиперинсулинемии, которая может приводить к отсроченной гипогликемии. Секреция инсулина, вызванная натеглинидом, зависит от концентрации глюкозы в крови, по мере ее снижения уменьшается секреция инсулина. Время между приемом препарата и приемом пищи не должно превышать 30 мин [18].

Инсулиновые сенситайзеры. Тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность периферических тканей за счет связывания с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR γ) на ядерной мембране. Это приводит к стимуляции синтеза в клетке инсулинчувствительных белков (ферментов), участвующих в метаболизме глюкозы. В результате действия препаратов этой группы повышается чувствительность к инсулину как бы «изнутри клетки», вследствие чего они получили второе название – «инсулиновые сенситайзеры». Стоит отметить, что препараты стимулируют транскрипцию генов, поэтому для получения максимального эффекта от терапии требуется до 2–3 мес. Воздействие тиазолидиндионов на процессы апоптоза и снижение липотоксического действия свободных жирных кислот оказывают протективное действие в отношении β -клеток. Поскольку тиазолидиндионы инактивируются в печени, нарушение печеночного обмена у больного является одним из противопоказаний для их назначения [19].

Росиглитазон (Авандия 4/8 мг). Из побочных эффектов можно выделить появление отеков, а также прибавку в весе, риск переломов костей. При повышении АЛТ в 3 и более раз препарат отменяют. В последнее время появились сообщения об увеличении частоты инфаркта миокарда среди пациентов с СД 2 типа на фоне лечения росиглитазоном. Но в результатах промежуточного анализа исследования RECORD не отмечена статистически значимая разница в частоте случаев госпитализации или смерти в результате сердечно-сосудистых патологий между группой пациентов, получавших Авандию, и контрольной группой. Тиазолидиндионы очень часто применялись в исследовании ACCORD, где при анализе результатов не обнаружили повышенного риска смерти. Проанализировав пользу терапии тиазолидиндионами и возможный риск, 18 октября 2007 г. Европейское медицинское агентство пришло к заключению: инструкция по применению должна включать предупреждение, что пациентам с ишемической болезнью сердца Росиглитазон может быть назначен только после тщательной оценки индивидуального риска. Назначение росиглитазона пациентам с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по NYHA противопоказано [19,20].

Пиоглитазон (Актос 15/30/45 мг) обнаруживается в

крови через 30 мин после перорального приема, при этом прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на его полноту. Стоит отметить, что согласно новому исследованию, применение Актоса на протяжении более 2 лет удваивает риск развития рака мочевого пузыря. Тем не менее, общий риск развития рака мочевого пузыря у отдельного пациента, принимающего Актос, очень мал. В Украине пиоглитазон под брендовым названием Актос не зарегистрирован [21].

Ингибиторы α -глюкозидазы. Акарбоза (Глюкобай 50/100 мг) представляет собой псевдотетрасахарид, конкурентно ингибирующий кишечные ферменты (α -глюкозидазы), участвующий в расщеплении ди-, олиго- и полисахаридов. Вследствие этого замедляется усвояемость углеводов из пищи и поступление глюкозы в кровь. Препарат не оказывает стимулирующего влияния на поджелудочную железу, поэтому при монотерапии акарбозой исключен риск развития гипогликемий. Однако при комбинированной терапии с секреторагами может возникнуть гипогликемическая реакция. В этом случае нужно помнить, что для купирования гипогликемии необходимо принимать препараты или продукты, содержащие глюкозу, но не обычный сахар, который будет неэффективным [22]. В исследовании STOP-NIDDM (2002 г.) при применении акарбозы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) было показано снижение риска перехода НТГ в СД на 35,8%, риска инфаркта миокарда – на 91%, риска всех сердечно-сосудистых осложнений – на 49%.

Побочные эффекты вытекают из механизма действия препарата. Развитие метеоризма и диареи зависит от соотношения различных типов углеводов в рационе пациента. Поэтому больной должен быть информирован, что возникновению побочных эффектов способствует, в основном, отклонение от рекомендованной диеты. Начальная доза акарбозы составляет 50 мг однократно перед сном [23].

Миглитол понижает постпрандиальный уровень глюкозы, положительно воздействует на липидный обмен. Наиболее эффективен при нормальном уровне глюкозы натощак и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

Другой препарат этой группы – воглибоза, по данным исследователей из Японии, также позволяет отдалить начало заболевания и даже предотвратить его у людей, предрасположенных к сахарному диабету 2 типа [22].

Миметики инкретинов. Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. В 1964 г. впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда более выраженная секреция инсулина обнаружена при пероральном применении глюкозы, чем при внутривенном ее введении. Согласно оценкам M. Nauck et al., приблизительно 60% инсулина, секретиремого в ответ на прием пищи, является следствием данного эффекта. В 1986 г. обнаружено снижение эффекта инкретина при СД 2 типа [24].

Первый гормон с инкретиновой активностью выделили из экстракта дуоденальной слизи свиньи. В



1973 г. J.C. Brown и J. Dupre предложили назвать его «глюкозозависимый инсулинотропный полипептид» (ГИП). В 1983 г. Bell из гена проглюкагона хомяка выделил последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы «глюкагоноподобный пептид-1» (ГПП-1) и «глюкагоноподобный пептид-2». В 1995 г. доказано, что в физиологических условиях циркулирующие ГПП-1 и ГИП расщепляются ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4). То, что этот фермент лишает их гормональной активности, легло в основу идеи о создании ингибиторов фермента ДПП-4 и, таким образом, поддержании эффектов ГПП-1. К последним относят стимуляцию биосинтеза и секреции инсулина, регуляцию потребления пищи, поддержание β -клеток в здоровом состоянии, подавление секреции глюкагона в зависимости от уровня глюкозы. Кроме того, ГПП-1 воздействует на скорость опорожнения желудка путем связывания с рецепторами ГПП-1 в головном мозге, что ведет к парасимпатической стимуляции и регуляции процесса, снижению потребления пищи, а значит, и массы тела. В моделях на животных показано, что помимо стимуляции пролиферации β -клеток ГПП-1 способствует образованию функционально активных β -клеток из недифференцированных панкреатических клеток-предшественников [24,25]. Изучая эти эффекты, ведущий эксперт в области диабетологии профессор шведского университета Лунда Бо Эхрен образно отметил, что создание ингибиторов ДПП-4 вплотную приблизило ученых и клиницистов к «священному Граалю» – возможности восстановления нарушенной функции островковых клеток поджелудочной железы.

К созданию этих препаратов ученых подтолкнула ящерица по имени Gila Monster. Чтобы никто не сомневался, что истоки создания препарата, синтезированного компанией «ELI LILLY & Company», связаны именно с ней, в 2000 г. ящерицу доставили на конгресс в стеклянном террариуме вместе с камнями и колючими агавами. В процессе поглощения пищи слюнная железа ящерицы секретирует особое вещество, названное эксендин-4, которое помогает избежать резких перепадов концентрации глюкозы крови и поддерживать сравнительно стабильный ее уровень [24].

Первым средством группы препаратов агонистов рецепторов ГПП-1 стал препарат Баета (Byetta, р-р для подкожного введения 250 мкг/мл, шприц-ручки 1,2 мл и 2,4 мл, компания ELI LILLY & Company), действующим веществом которого является экзенатид (синтетический аналог эксендин-4). Баета одобрена FDA (США) в апреле 2005 г. Препарат подкожно вводится 2 раза в сутки – перед завтраком и перед ужином [26,27]. Однако существует и пролонгированная форма – Эксенатид-ЛАР (Бидуреон). Препарат создан компанией «Амилин» и ее партнером «Алкермес», которая разработала технологию продленного высвобождения активного вещества. В инструкции Бидуреона содержится предупреждение, что в исследовании этот препарат вызывал у крыс опухоли щитовидной железы, но неизвестно, вызывает ли он такие виды опухолей у людей [27].

Позднее был синтезирован препарат Лираглутид (Виктоза р-р для подкожного введения 6 мг/мл, шприц-ручка 3 мл,

компания NOVO NORDISK A/S (Дания)). Он представляет собой аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Профили лираглутида позволяют вводить его пациентам 1 раз/сут. На протяжении всех клинических исследований Виктозы обнаружили дополнительный гипотензивный эффект (снижение систолического АД наступило до начала уменьшения массы тела) [26].

В феврале 2013 г. Еврокомиссия одобрила применение взрослыми пациентами с СД 2 типа агониста ГПП-1 Lixumia (Ликсизенатид, производство компании «Санофи»), принимаемого 1 раз в сутки. Эффективность и безопасность препарата Ликсумия оценена в ходе двух исследований – «GetGoal Duo 1» и «GetGoal-L». На сегодня проводится исследование ELIXA, в котором оцениваются кардиоваскулярные исходы [28].

В январе 2013 г. в FDA поступили документы от концерна GlaxoSmithKline для регистрации на территории США нового препарата Альбиглютид. Главное его достоинство в том, что при помощи Альбиглютида регуляция уровня глюкозы в крови обеспечивается на неделю. Также в 2013 г. о планах подать заявку на одобрение препарата в регуляторные органы США подала корпорация Lilly. Ее препарат ГПП-1 длительного действия Дулаглютид (Dulaglutide) получил положительные данные двух клинических исследований AWARD III фазы [27].

Ситаглиптин (Янувия 25/50/100 мг; Кселевия 25/50 мг, компания Merck Sharp & Dohme Ltd) – первый препарат из семейства ДПП-4, который был одобрен FDA в 2006 г. Препарат характеризуется чрезвычайно высокой селективностью в отношении ДПП-4, что дает возможность избежать многочисленных неблагоприятных эффектов (алопеция, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, спленомегалия и др.). В 2009 г. FDA сообщило об изменениях, внесенных в инструкцию по применению препарата. В нее включили информацию о случаях развития острого панкреатита у пациентов, получавших Ситаглиптин [24].

Саксаглиптин (Онглиза 2,5/5 мг, компания BRISTOL-MYERS SQUIBB Company (США)) – еще один мощный селективный, обратимый конкурентный ингибитор ДПП-4. Связывание Саксаглиптина и его метаболитов с белками крови практически не отмечают, поэтому изменение концентрации белков в плазме при печеночной или почечной недостаточности не оказывает влияния на его распределение.

Вилдаглиптин (Галвус 50 мг компания NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)) вызывает быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 (более 90%), повышение как базальной, так и стимулированной секреции ГПП-1 и ГИП из кишечника в системный кровоток в течение всего дня. На фоне применения Вилдаглиптина отмечается снижение концентрации липидов в плазме крови, в редких случаях отмечается повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), поэтому перед его назначением и в ходе первого года лечения рекомендуется определять биохимические показатели функции печени [29].

В 2011 г. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals и Eli Lilly



and Company вывели на рынок США еще один противодиабетический препарат для монотерапии, одобренный FDA, ингибитор ДПП-4 Линаглиптин (Tajdenta 5 мг). В 2012 г. Линаглиптин одобрен FDA для лечения сахарного диабета в комбинации с инсулином [30].

В 2010 г. Алоглиптин (Несина 6,25/12,5/25 мг, японская фармацевтическая компания Takeda Pharmaceuticals) запущен в Японии. В США Алоглиптин одобрен в качестве монотерапии, а также в фиксированной комбинации с дозированным пиоглитазоном (торговое название «Осени») и метформином (торговое название «Казано») в январе 2013 г. [31].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2). Идея о возможности лечения сахарного диабета путем стимуляции глюкозурии высказана давно. В последние десятилетия механизмы реабсорбции глюкозы детально исследованы. Обнаружено, что ведущее значение в этом процессе имеет натрий-глюкозный котранспортер (SGLT – Sodium dependent GLucose Transport). Сегодня выделены, клонированы и расшифрованы молекулярные структуры двух натрий-глюкозных котранспортеров – SGLT1 и SGLT2. SGLT2-транспортер имеет низкую аффинность, но более высокую, чем SGLT1, способность транспортировать глюкозу и экспримирован исключительно в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона [32].

Первой найденной субстанцией, тормозящей активность транспортеров глюкозы в почках, был флорицин, выделенный французскими химиками из коры яблони. У панкреатэктомированных крыс флорицин вызывал глюкозурию и не приводил к гипогликемии, однако как медикаментозное средство для лечения сахарного диабета флорицин не нашел применения, так как потенциально токсичен [33].

В последнее десятилетие синтезирован ряд альтернативных молекул, которые селективно тормозят SGLT2. Механизм их действия независим от инсулина и гликемического статуса пациентов и сводится к угнетению реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии. Результаты исследований показали, что синтезированные SGLT2-ингибиторы приводят к уменьшению гиперинсулинемии, снижению резистентности к инсулину и уровня HbA_{1c}, а также к нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Многочисленные фармацевтические фирмы исследуют различные синтетические производные флорицина. Клинические испытания проходят серглифлозин (Sergliflozin), ремоглифлозин (Remogliflozin), оба препарата производства фирмы GlaxoSmithKline. Лишь для дапаглифлозина (коммерческое название «Форксига», фирма Bristol-Myers Squibb) и канаглифлозина (торговое название «Invokana», фирма Johnson & Johnson) завершены исследования, результаты которых представлены в комиссию допуска медикаментозных препаратов [32,33].

На основании предварительных испытаний дапаглифлозина можно заключить, что его эффективность сходна с таковой у тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4, в то же время потеря массы тела на фоне его приема почти так же выражена, как при приеме агонистов ГПП-1, от которых он

отличается пероральной формой введения. Однако ажиотаж вокруг появления дапаглифлозина заметно поутих, когда в июле 2011 г. экспертный комитет FDA отклонил разрешение дапаглифлозина к применению, аргументируя свое решение опасениями по поводу риска злокачественных образований мочевого пузыря и молочной железы. Несмотря на предосторожность FDA, в ноябре 2012 г. дапаглифлозин получил одобрение Еврокомиссии [34].

Другой SGLT2 – канаглифлозин – первый в своем классе препарат, одобренный FDA. В январе 2013 г. канаглифлозин утвержден для использования совместно с диетой и физическими упражнениями для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с диабетом 2 типа. Но на том же заседании группа проголосовала 8 к 7 касательно сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина. Они сочли, что текущих данных недостаточно, чтобы судить об этом риске, и заключили, что нужны долгосрочные последующие исследования, включая завершение исследования по оценке влияния канаглифлозина на сердечно-сосудистую систему (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study – CANVAS). Окончательные результаты «CANVAS» не ожидаются ранее 2015 г. [35].

Другие три группы препаратов: амилиновые миметики (Прамлинтид), секвестранты желчной кислоты (Холестирамин и Колестипол) и агонисты дофамина-2 (Бромокриптин) применяются только в дополнение к терапии СД. В качестве монотерапии они не эффективны. Еще одна группа – глитазары – в настоящее время снята с рынка производителем без объяснения причин, однако вскоре ожидается их возвращение.

Комбинированные препараты. Впервые препараты с фиксированной дозой применены в кардиологической практике. Современный алгоритм лечения СД 2 предполагает, что если на фоне монотерапии в течение 3 месяцев не удается достичь компенсации углеводного обмена, то это является основанием для назначения комбинированного лечения. Применение двух препаратов разных классов в средних дозах более оправдано не только патогенетически, но и создает меньший риск тяжелых побочных эффектов, чем применение высоких доз одного препарата. Одновременное назначение двух отдельных противодиабетических средств оказывает негативное влияние на приверженность больных лечению. Прием одного комбинированного препарата, напротив, повышает настрой больного на лечение, улучшает качество жизни, хорошо переносится пациентами. Все это ведет к улучшению компенсации углеводного обмена [9].

ВЫВОДЫ

Выбор медикаментозной терапии – сложная комплексная задача. Гетерогенность больных СД 2 позволяет утверждать, что для эффективного лечения этого хронического прогрессирующего заболевания не может быть оптимальным использование только одного класса сахароснижающих препаратов. При выборе тактики лечения СД 2 типа врачу следует опираться как на национальные и международные клинические рекомендации и результаты исследований, так и на собственный клинический опыт, обязательно учитывая при этом индивидуальные особенности пациента.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html>. 2006.
2. Business Briefing: European Endocrine review. – 2006. – A report by W. J. M. Wientiens. – P. 14.
3. Мяжкова Н.И. Ингибиторы ДПП-4. Нужны ли они в практике врача-эндокринолога? [Электронный ресурс] / Н.И. Мяжкова // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 13–14. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13412>.
4. Общее руководство по лечению сахарного диабета 2 типа / Международная диабетическая федерация. – М., 2005. – С. 35–38.
5. Аметов А.С. Современные методы терапии сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 170–178.
6. Bailey C.J. Metformin / C.J. Bailey // N Engl J Med. – 1996. – № 334. – P. 574–579.
7. DeFronzo R.A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group / R.A. DeFronzo, A.M. Goodman // N Engl J Med. – 1995. – № 333. – P. 541–549.
8. Одуд Е.А. «Плюсы» и «минусы» применения бигуанидов в лечении сахарного диабета / Е.А. Одуд // Диабет. Образ жизни. – 2012. – № 4. – С. 3–6.
9. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2012. – № 1. – С. 31–37.
10. Анциферов М.Б. Пероральные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета типа 2 [Электронный ресурс] / М.Б. Анциферов, А.К. Волкова // Медицинский совет. – 2007. – № 2. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/news/медицина/2008/6/3>.
11. Килимчук В.А. Применение глибенкламида при сахарном диабете 2 типа: объективный взгляд на pro et contra [Электронный ресурс] / В.А. Килимчук // Здоровье Украины. – 2008. – № 8/1. – С. 20–21. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/626.html>.
12. Петунина Н.А. Препараты сульфонилмочевины в современных алгоритмах ведения больных сахарным диабетом 2 типа / Н.А. Петунина, Э.Р. Хасанова // Эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 30–42.
13. Пекарева Е.В. Положительные эффекты гликлазида МВ в терапии сахарного диабета 2 типа / Е.В. Пекарева // Эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 48–52.
14. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. – 2008. – P. 2560–2572.
15. Древаль А.В. Сульфаниламид третьего поколения глимепирид в лечении сахарного диабета 2 типа / А.В. Древаль // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 13. – С. 821–828.
16. Бут Г.В. Современные достижения и перспективные направления в терапии сахарного диабета 2 типа / Г.В. Бут // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 3 (43). – С. 18–23.
17. Майоров А.Ю. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров, И.В. Науменкова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 24. – С. 15–19.
18. Древаль А.В. Натеглинид и гликлазид – сравнительная характеристика препаратов, влияющих на постпрандиальную гипергликемию / А.В. Древаль, Л.А. Марченкова // Сахарный диабет. – 2003. – № 3. – С. 36–40.
19. Nesto R.W. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American heart association and American diabetes association / Nesto R.W. // Diabetes care. – 2004. – № 27. – P. 256–263.
20. Miyazaki Y. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients / Y. Miyazaki, L. Glass, C. Triplitt [et al.] // Diabetologia. – 2001. – № 44. – P. 2210–2219.
21. Lewis JD Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study / JD Lewis, A Ferrara, T Peng, M. Hedderson [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – № 34(4). – P. 916–22.
22. Toeller M. Alpha-Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects / M. Toeller // Eur J Clin Invest. – 2004. – № 24. – P. 31–35.
23. Красильникова Е.И. Место акарбозы в лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска / Е.И. Красильникова, Я.В. Благоклонная // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 6. – С. 640–647.
24. Панькив В.И. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности синтаглиптина в достижении компенсации сахарного диабета 2 типа / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 6(28). – С. 22–26.
25. Петеркова В.А. Сахарный диабет и новые подходы к его лечению / В.А. Петеркова, А.О. Емельянов // Диабет Инфо. – 2011. – № 5(6). – Режим доступа: http://rda.org.ru/doc/SD2_6_2011.pdf.
26. Ross SA. Early use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in Type 2 diabetes / SA. Ross, J. Ballantine // Curr Med Res Opin. – 2013. – P. 45–49.
27. Cai Y. Long-acting preparations of exenatide / Y. Cai, L. Wei // Drug Des Devel Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 963–970.
28. Scott LJ. Lixisenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus / L.J. Scott // BioDrugs. – 2013. – № 27 (5). – P. 509–523.
29. Sakamoto M. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study) / M. Sakamoto, R. Nishimura, T. Irako [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – № 11. – P. 92–96.
30. Guedes E. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment / E. Guedes, A. Hohl, T. de Melo // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2013. – P. 5–25.
31. Scott L.J. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus / L.J. Scott // Drugs. – 2010. – № 70 (15). – P. 2051–2072.
32. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy / E. Ferrannini // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 2041–2043.
33. Bakris G.L. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications / G.L. Bakris, V.A. Fonseca, K. Sharma, E.M. Wright [et al.] // Kidney Int. – 2009. – Vol. 75. – P. 1272–1277.
34. Komoroski B. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects / B. Komoroski, N. Vachharajani, D. Boulton // Clin Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 85. – P. 520–526.
35. Sha S. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects / S. Sha, D. Devineni, A. Ghosh // Diabetes Obes Metab. – 2011. – Vol. 13. – P. 669–672.

Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней №1, Запорожский государственный медицинский университет.
Капшитарь Н.И., студентка VI курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: stonataliya@yandex.ru.

Поступила в редакцию 23.10.2013 г.