

РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ГЛИКОГЕМОГЛОБИНА HbA_{1c} — НЕОБХОДИМЫЕ ФАКТОРЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА МИКРО- И МАКРОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

© М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Контроль сахарного диабета 2 типа (СД2) требует многофакторного поведенческого и фармакологического лечения для предотвращения развития или замедления прогрессирования осложнений. Основные характеристики СД2 — гипергликемия и инсулинорезистентность в сочетании с окислительным стрессом, низкоактивным воспалением, эпигенетическими изменениями, генетической предрасположенностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывая дисфункцию эндотелия, с самых ранних стадий ответственны за метаболическую среду, увеличивающую сосудистый риск у пациентов. Почти все пациенты с СД2 находятся в зоне высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Крупнейшие исследования конца XX — начала XXI вв. продемонстрировали значительное снижение числа осложнений при интенсивной терапии на ранней стадии заболевания и «эффект наследия» с долгосрочным историческим значением контроля HbA_{1c} во время их наблюдательных продолжений. Снижение уровня HbA_{1c} также может играть роль в опосредовании положительного эффекта в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений, наблюдаемого при применении новых сахароснижающих препаратов. Стремления к гликемическому контролю и к органоспецифической защите не исключают, а дополняют друг друга. Переоценка индивидуальных целей гликемии и их достижение через регулярные промежутки времени с ранней интенсификацией терапии являются ключевыми для преодоления клинической инертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликогемоглобин HbA_{1c}; сосудистые осложнения; клиническая инертность; гликлазид MB

EARLY INTENSIFICATION OF THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACHIEVEMENT OF THE TARGET LEVEL OF GLYCOHEMOGLOBIN HbA_{1c} ARE NECESSARY FACTORS TO REDUCE THE RISK OF MICRO- AND MACROVASCULAR COMPLICATIONS

© Minara S. Shamkhalova, Olga Y. Sukhareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Control of type 2 diabetes mellitus (T2DM) requires multifactorial behavioral and pharmacological treatment to prevent the development or slow the progression of complications. The main characteristics of T2DM — hyperglycemia and insulin resistance, combined with oxidative stress, low-level inflammation, epigenetic changes, genetic predisposition, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, causing endothelial dysfunction, are responsible for the metabolic environment that increases vascular risk in patients. Almost all patients with type 2 diabetes are at high and very high cardiovascular risk. The largest studies of the late XX-early XXI centuries. demonstrated a significant reduction in complications with intensive care early in the course of the disease and a «legacy effect» with the long-term historical value of HbA_{1c} control during their observational follow-ups. The decrease in HbA_{1c} may also play a role in mediating the positive effect on cardiovascular risk observed with the use of new hypoglycemic agents. The desire for glycemic control and the desire for organ-specific protection are not mutually exclusive, but complementary. Reassessing individual glycemic goals and achieving them at regular intervals with early intensification of therapy is key to overcoming clinical inertia.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; glycohemoglobin HbA_{1c}; vascular complications; clinical inertia; gliclazide MR

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — гетерогенное заболевание с различным возрастом начала заболевания, степенью ожирения, резистентностью к инсулину и тенденцией к развитию осложнений. Поддержание нормального гомеостаза глюкозы определяется высокой степенью взаимодействия печени, мышц, адипоцитов, поджелудочной железы, почек и нейроэндокринной системы, обеспечивающих стабильный уровень гликемии [1]. Контроль СД2

подразумевает многофакторное поведенческое и фармакологическое лечение для предотвращения развития или замедления прогрессирования осложнений и поддержания качества жизни. Синергичное воздействие на множество патофизиологических механизмов, потенциально приводящее к длительной терапевтической эффективности без увеличения риска нежелательных явлений, является важным для успешной терапии.

Гипергликемия и инсулинорезистентность — основные характеристики СД2 — в сочетании с окислительным стрессом, низкоактивным воспалением, эпигенетическими изменениями, генетической предрасположенностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывая дисфункцию эндотелия, с самых ранних стадий ответственны за метаболическую среду, увеличивающую сосудистый риск у пациентов [2]. Органическое взаимодействие между микроциркуляторным руслом и резидентными тканевыми клетками под воздействием этих факторов становится дисфункциональным. Микрососудистая дисфункция при СД предшествует анатомическим микрососудистым осложнениям в сердце, головном мозге, сосудах, почке, сетчатке глаза, нервной ткани, мышцах и других органах. Обосновано предположение об обратимости повреждения микрососудов с сопутствующей дисфункцией на ранних стадиях заболевания при условии адекватных вмешательств.

К сожалению, уже при диагностике СД2 выявляется сосудистая патология — до 50% случаев [3]. Более того, по данным биобанка Великобритании, при медиане наблюдения 11 лет риск развития таких клинических исходов, как хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), повышается градиентно уже у лиц с предиабетом, по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) еще не имеющих значений, диагностических для СД2 [4]. Согласно данным European Society of Cardiology (Европейского общества кардиологов), почти все пациенты с СД2 и с СД 1 типа (СД1) старше 40 лет находятся в зоне высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [5].

Как же следует лечить пациентов с СД с дебюта заболевания и каких показателей придерживаться?

Краеугольный камень в оценку влияния контроля гликемии на развитие осложнений у пациентов с СД1 при интенсивном лечении заложило исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6]. Исследование DCCT (средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} ~7% (53 ммоль/моль)) показало снижение развития и прогрессирования ранних микрососудистых и неврологических осложнений, связанных с диабетом, на 34–76% по сравнению с группой традиционного лечения (HbA_{1c} на уровне ~9% (75 ммоль/моль)) в среднем в течение 6,5 года терапии. Интенсивная терапия ассоциировалась с увеличением массы тела и трехкратным повышением риска гипогликемии. По окончании DCCT было начато долгосрочное наблюдательное исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study). Несмотря на конвергенцию уровней HbA_{1c} между двумя группами, развитие и прогрессирование осложнений по-прежнему было значительно меньше в группе интенсивного лечения по сравнению с группой обычной терапии; это явление было названо «метаболической памятью». Исследование DCCT продемонстрировало значительное снижение осложнений на ранней стадии при интенсивной терапии, а феномен метаболической памяти в период EDIC способствовал значительному снижению бремени осложнений с течением времени — риска сердечно-сосудистых событий на 57% и уровня смертности на 33% в группе интенсивного лечения по сравнению с группой традиционного лечения [6]. Дальнейшее на-

блюдение до 29 лет определило показатель HbA_{1c} самым сильным модифицируемым фактором риска для первого сердечно-сосудистого события (ОР 1,38; 95% ДИ 1,21–1,56 на 1% HbA_{1c}); серьезного кардиоваскулярного события (MACE) — нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,54; 95% ДИ 1,30–1,82) [7].

При СД2 важность ранней нацеленности (с дебюта заболевания) на гликемический контроль для предотвращения осложнений была показана в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [8, 9]. Это исследование, инициированное почти 50 лет назад, когда рутинные терапевтические мероприятия сегодняшнего дня были еще недоступны (например, использование статинов), оказало колоссальное влияние на практику лечения СД2. Исследование UKPDS, инициированное в 1977 г. в больнице Джона Рэдклифа в Оксфорде (Великобритания), имело три этапа: первый — с 1977 по 1997 гг. (почти 43 000 пациенто-лет наблюдения), второй — с 1997 по 2007 гг. (67 000 пациенто-лет), третий — с 2001 по 2021 гг. (78 000 пациенто-лет). Таким образом, в настоящее время достигнут 44-летний период наблюдения, и имеются данные о влиянии интенсивного контроля гликемии при СД2 в долгосрочной перспективе. Всего в начале исследования было рандомизировано 4209 человек (23 клинических центра) с недавно диагностированным СД2, в основном белые мужчины. Проводилось изучение влияния интенсивного гликемического контроля либо инсулином, либо препаратами сульфонилмочевины (у пациентов с избыточной массой тела — метформином) по сравнению с традиционной терапией. Регистрировались осложнения диабета, смертность от диабета, смертность от всех причин. Результаты первого периода UKPDS общеизвестны и были заложены в основу глобальной концепции лечения СД2: интенсивный гликемический контроль снижал риск всех связанных с диабетом конечных точек, микрососудистых осложнений, ИМ и смертности от всех причин. А лечение метформином было ассоциировано с более значительным снижением риска, в связи с чем препарат на долгие годы стал терапией первой линии. Несмотря на то что гликемические различия между группами интенсивного контроля и обычного лечения исчезли вскоре после окончания исследования, преимущества первого сохранились в наблюдательном периоде.

Однако UKPDS продолжает оставаться источником данных, влияющих на формирование глобальной концепции лечения СД2. Главный вопрос по прошествии 44 лет исследования UKPDS, освещенный в 2022 г. на конгрессе EASD, — существует ли «эффект наследия», т.е. сохраняется ли влияние строгого контроля уровня глюкозы после окончания первоначальной активной фазы испытания? Впервые выявленный в 30-летнем анализе UKPDS [10], этот эффект остается практически без изменений до 44 лет наблюдения. Были представлены данные по всем конечным точкам, связанным с диабетом, ИМ, микрососудистыми осложнениями и смертностью от всех причин. В группе сульфонилмочевины/инсулина по сравнению с традиционной терапией снижение относительного риска через 44 года составило 10, 15, 26 и 11% соответственно, а для метформина по сравнению с обычным лечением соответствующие цифры были: 19, 31, 10 и 25% [11]. Эти

знаменательные результаты подчеркивают критическую важность выявления и интенсивного лечения СД2 «при первой же возможности». Один из координаторов исследования, профессор Рури Хольман, при объяснении «эффекта наследия» подчеркнул долгосрочное историческое значение контроля HbA_{1c} , поскольку при повышении его уровня на 1% было определено потенциальное увеличение смертности от всех причин (рис. 1).

Проф. Р. Хольман предположил, что «эффект наследия», по сути, является защитой от гипергликемии, активизирующей окислительный стресс, образование белков, конечных продуктов гликирования, эпигенетические изменения, ведущие к воздействию воспалительных белков. Он добавил, что больший размер «унаследованного» эффекта метформина предполагает, что, возможно, в игру вступают дополнительные защитные механизмы, связанные с препаратом, такие как ингибирование воспалительных путей.

Позднее N. Laiteerapong и соавт. [12] определили влияние отсроченного контроля гликемии в когортном исследовании с участием 34 737 пациентов с впервые выявленным СД2. Авторы изучили взаимосвязи между $HbA_{1c} <6,5\%$ (<48 ммоль/моль), от 6,5 до $<7,0\%$ (от 48 до <53 ммоль/моль), от 7,0 до $<8,0\%$ (от 53 до <64 ммоль/моль), от 8,0 до $<9,0\%$ (от 64 до <75 ммоль/моль) или $>9,0\%$ (>75 ммоль/моль) и различными периодами раннего воздействия (0–1, 0–2, 0–3, 0–4, 0–5, 0–6 и 0–7 лет), встречаемостью микро- и макрососудистых осложнений и смертностью у данных пациентов при средней длительности наблюдения 13 лет. В сравнении с $HbA_{1c} <6,5\%$ (<48 ммоль/моль) при экспозиции длительностью 0–1 год $HbA_{1c} >6,5\%$ (>48 ммоль/моль) был ассоциирован с более частыми микро- и макрососудистыми событиями, а $HbA_{1c} >7,0\%$ (>53 ммоль/моль) ассоциировался с повышенной смертностью. Данные результаты подкрепляют идею о том, что немедленное лечение, нацеленное на тщательный и длительный гликемический контроль сразу после постановки диагноза, необходимо для предотвращения долгосрочного риска развития осложнений диабета и повышенной смертности.

Значимость первых результатов UKPDS для научного сообщества и практической медицины иллюстрируется тем, что после их презентации был запущен целый каскад многоцентровых исследований по сходной проблематике. С целью оценки протективной роли эффективного контроля гликемии для предотвращения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, но уже с длительным анамнезом заболевания и высоким кардиоваскулярным риском, почти одновременно были инициированы несколько масштабных проспективных исследований со схожим дизайном — ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT ((Veterans Affairs Diabetes Trial) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [13–15]. В исследованиях ACCORD и VADT использовалась стратегия быстрой интенсификации терапии с внедрением режимов использования множества пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина, тогда как в исследовании ADVANCE применялась гораздо более осторожная стратегия наращивания терапии с назначением оригинального гликлазида MB (пре-

Прошедшее время, годы	ОР (ДИ 95%) на 1% повышения HbA_{1c}
20	1,36 (1,30–1,42)
15	1,28 (1,23–1,32)
10	1,18 (1,15–1,21)
5	1,08 (1,07–1,09)

P<0,0001 для всех

Рисунок 1. Смерть от любой причины и предшествующий уровень гликированного гемоглобина (%) по данным исследования UKPDS [11].

парат Диабетон MB®) и других препаратов. Как следствие, снижение HbA_{1c} происходило намного быстрее (в течение 3–6 мес) в ACCORD и VADT по сравнению с 2 годами в исследовании ADVANCE. Это привело к значительной прибавке массы тела у пациентов в группах интенсивного контроля гликемии в исследованиях ACCORD (3,5 кг) и VADT (8,4 кг), но не в исследовании ADVANCE (0,1 кг). Кроме того, частота тяжелой гипогликемии в исследованиях ACCORD и VADT была в 6 раз выше, чем в исследовании ADVANCE. По прошествии в среднем 3,5 года исследование ACCORD было преждевременно прекращено в связи с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины. Воздействие совокупности результатов этих исследований на клиническую практику было колоссальным и как повлияло на оценку безопасности интенсификации терапии, так и определило потребность в индивидуализации целевых уровней гликемического контроля (что впоследствии было реализовано в многочисленных гайдлайнах и рекомендациях), особенно при близких к нормальным значениям у пациентов с СД2, а также определило требование к фарминдустрии по точной оценке сердечно-сосудистого риска новых классов сахароснижающих препаратов.

В наиболее масштабное исследование ADVANCE, которое проводилось в 215 центрах в 20 странах мира с 2001 по 2003 гг., были включены 11 140 пациентов с СД2 в возрасте 55 лет или старше, имеющие не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Была проведена оценка влияния интенсивного контроля гликемии на частоту макро- (MACE — нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистых событий (возникновение новых случаев или ухудшение течения нефропатии и ретинопатии). Кроме того, были изучены вторичные конечные точки, включавшие компоненты первичной конечной точки, смертность от всех причин, ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, сердечную недостаточность, заболевания периферических сосудов, развитие микроальбуминурии, новые случаи или ухудшение течения нейропатии. Была изучена частота развития тяжелых и нетяжелых гипогликемий, нежелательных явлений, проведена оценка качества жизни и оказания медицинской помощи. Особенностью исследования ADVANCE являлось использование в качестве основного сахароснижающего препарата для достижения целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ оригинального гликлазида MB, который получали более 90% пациентов, при этом более чем 70% пациентов данный препарат был назначен в максимальной дозе

также оценил влияние новых сахароснижающих препаратов на среднее снижение HbA_{1c} в конце лечения и риск МАСЕ. Общий анализ показал значимое ($P=0,001$) снижение риска МАСЕ на 8%, связанное с отсутствием предвзятости публикации (критерий Эггера, $P=0,210$) и значительной неоднородностью ($I^2=45,8\%$, $P=0,041$) при группировке 3 разных классов сахароснижающих препаратов. Взаимодействие между подгруппами было значимым ($P=0,021$), что указывает на неслучайный характер различий в снижении риска МАСЕ 3 классов препаратов [19].

Несмотря на то что все CVOTs были разработаны для обеспечения «гликемического равновесия», чтобы уменьшить влияние различных уровней глюкозы в конце испытаний наблюдалась некоторая разница между группами лечения и плацебо в уровнях HbA_{1c} в диапазоне от 0,27% до 0,86%. Средневзвешенное снижение HbA_{1c} во всех 12 CVOTs было вдвое меньше (-0,42%) по сравнению с таковым, полученным в исследованиях по интенсивному контролю гликемии (-0,9%): наименьшее для ингибиторов ИДПП-4 (0,30%) и самое высокое для арГПП-1 (0,47%) с промежуточным значением для ИНГЛТ-2 (0,44%). Несмотря на эту разницу в достигнутых уровнях HbA_{1c} в финале соответствующего лечения, относительный риск для МАСЕ был почти идентичен в CVOTs (0,92) и исследованиях по интенсивному контролю гликемии (0,91) с соответствующими 95% ДИ (0,84–0,99 и 0,87–0,96). Эти данные привели к предположению, что новые сахароснижающие препараты могут иметь дополнительные положительные эффекты на МАСЕ, которые не зависят от улучшения гликемического контроля, который они производят. Тем не менее результаты метарегиессионного анализа всех 12 испытаний демонстрируют значимую связь ($P=0,002$) между снижением HbA_{1c} и риском МАСЕ (рис. 3).

Более того, если бы снижение уровня HbA_{1c} в исследованиях CVOTs достигло 0,9% (как в исследованиях по интенсивному контролю гликемии), ожидаемое снижение МАСЕ достигло бы 33% (ожидаемый $\beta=0,67$; 95% ДИ 0,49–0,93). Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня HbA_{1c} может также играть роль в снижении риска МАСЕ, наблюдаемого при применении новых сахароснижающих препаратов.

Однако, несмотря на растущую доступность «новых» классов лекарств, рост использования комбинированной терапии и развитие клинических руководств, на практике было выявлено снижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ с 57,4% (95% ДИ 52,9–61,8) до 50,5% (95% ДИ 45,8–55,3) среди участников исследования NHANES (Национальное обследование здоровья и питания, США) в период с 2007–2010 гг. по 2015–2018 гг. [20]. Эта тенденция может «предвещать» возможное увеличение частоты диабетических осложнений, тем более что такая же опасная тенденция определялась по контролю артериального давления.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на согласованное представление о необходимости некоторой либерализации целей гликемического контроля пациентов с тяжелыми осложнениями СД, разумный целевой уровень HbA_{1c} , согласно современным международным и отечественным рекомендациям для большинства небеременных взрослых, составляет около 7% (53 ммоль/моль) или меньше [21–27] (рис. 4 и 5).

Достижение рекомендованных целевых показателей гликемии приводит к существенному и стойкому снижению частоты возникновения и прогрессирования осложнений. Поскольку польза от интенсивного контроля уровня глюкозы проявляется медленно, а вред может быть незамедлительным, люди с большей ожидаемой продолжительностью жизни могут получить больше пользы от раннего интенсивного контроля гликемии. Управление гликемией в первую очередь оценивается с помощью теста HbA_{1c} , который использовался в исследованиях, демонстрирующих преимущества снижения уровня глюкозы. Как и любой другой лабораторный тест, измерение HbA_{1c} имеет ограничения. Могут быть расхождения между результатами HbA_{1c} и истинными средними уровнями глюкозы в крови человека в различных расовых и этнических группах, при беременности, лечении ВИЧ, при состояниях, которые изменяют метаболизм эритроцитов (анемия, терминальная стадия болезни почек (особенно при терапии эритропоэтином), гемоглобинопатия) [28]. Системы непрерывного мониторинга глюкозы, в том числе флеш-мониторирования глюкозы, предоставляют больше информации и могут быть

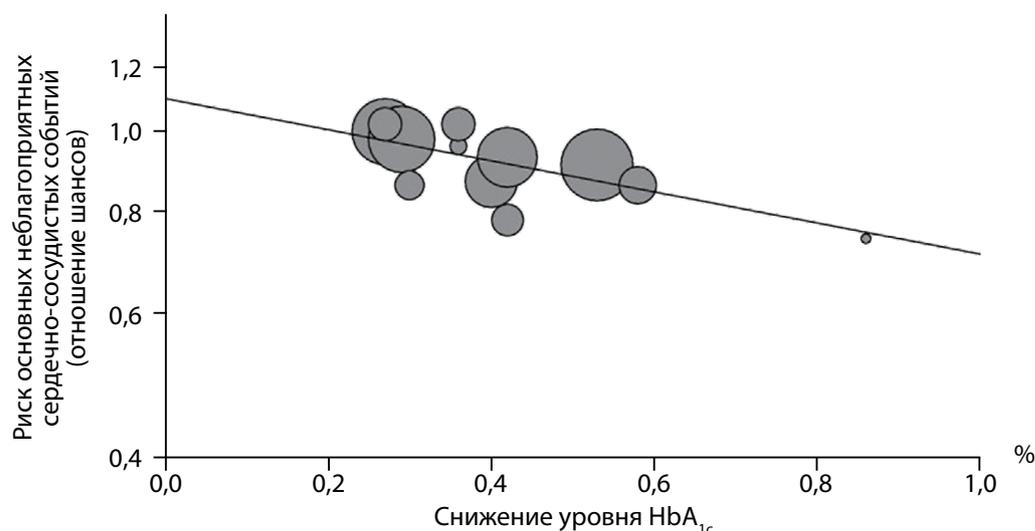


Рисунок 3. Зависимость между величиной снижения уровня гликированного гемоглобина и риском основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (метарегиессионный анализ 12 CVOTs) [19].

IDF (2021) <7,0%	ESC / EASD (2019) <7,0%	NICE (2022) 6,5% у пациентов с хорошим контролем гликемии на монотерапии, не ассоциированной с риском гипогликемий 7,0%, если необходима комбинированная терапия, связанная с риском гипогликемий
ADA (2023) <7%	ADA / EASD (2022) ≤7%	AACE (2023) <6,5%

Рисунок 4. Международные руководства и рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа (целевые уровни гликированного гемоглобина) [21–26].

Примечания: IDF — International Diabetes Federation; ESC — European Society of Cardiology; ADA — American Diabetes Association; EASD — European Association for the Study of Diabetes; NICE — National Institute of Health and Care Excellence; AACE — American Association of Clinical Endocrinology.

Клинические характеристики / риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменция	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии		<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими							

Рисунок 5. Индивидуализированный выбор целей терапии по гликированному гемоглобину (Российские клинические рекомендации 2022 «Сахарный диабет 2 типа у взрослых») — не относятся к беременным женщинам [27].

полезны для людей с СД2, особенно для тех, кто получает инсулин. При использовании этих технологий целью, параллельной уровню HbA_{1c} <53 ммоль/моль (<7%), для многих являются время в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л >70%, с дополнительными рекомендациями по достижению времени ниже диапазона <4%, и время <3,0 ммоль/л (<54 мг/дл) <1% [22].

Стремление к более низкому уровню HbA_{1c} , чем <53 ммоль/моль (<7%), может иметь значение, если его можно безопасно достичь без значительной гипогликемии или других неблагоприятных эффектов лечения. Более низкая цель может быть разумной, особенно при использовании фармакологических средств, не связанных с гипогликемическим риском.

Более высокие целевые значения гликемического контроля могут быть уместны в случаях ограниченной ожидаемой продолжительности жизни, тяжелых осложнений или при наличии других факторов. Цели лечения гликемии должны быть адаптированы на основе инди-

видуальных характеристик, включая более молодой возраст, риск осложнений, сопутствующие заболевания и влияние этих особенностей на риск побочных эффектов терапии (например, гипогликемия и увеличение массы тела) [27]. В последние годы практика терапии СД2 перестраивается с учетом эффектов, продемонстрированных некоторыми препаратами классов арГПП-1 и иНГЛТ-2, на исходы заболевания в определенных группах пациентов. Однако все вышеперечисленные данные подчеркивают, что стремления к гликемическому контролю и органоспецифической защите не исключают, а дополняют друг друга, обеспечивая в совокупности наибольшие преимущества для пациентов. Кроме того, переоценка индивидуальных целей гликемии через регулярные промежутки времени и адаптация терапии для их достижения являются ключевыми условиями этого.

Что может мешать реализации этих рекомендаций?

Прежде всего, клиническая инертность — отсутствие интенсификации лечения, когда цели не достигнуты [29].

Более редкий вариант определения этого понятия — неспособность снизить интенсивность лечения, когда пациенты подвергаются чрезмерному терапевтическому воздействию. Причины терапевтической инертности многофакторны и возникают на уровне практикующего врача, пациента, системы здравоохранения. Вмешательства, направленные на терапевтическую инерцию, способствуют улучшению управления гликемией и своевременной интенсификации терапии. Более активный подход к раннему и эффективному лечению с помощью комбинаций препаратов с взаимодополняющими механизмами действия может помочь большему числу пациентов достичь целевого уровня гликемии [30, 31].

В Консенсусном докладе Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) 2022 г. обобщены рекомендации по преодолению клинической инертности и активному использованию комбинированной терапии в возможно ранние сроки [24].

- Рассмотреть начальную комбинированную терапию сахароснижающими препаратами у пациентов с высоким показателем HbA_{1c} на момент постановки диагноза (т.е. >70 ммоль/моль ($>8,5\%$)) у молодых людей с СД2 (независимо от уровня HbA_{1c}) и у пациентов, у которых поэтапный подход отдалит доступ к препаратам, обеспечивающим кардиоренальную защиту, помимо их гипогликемических эффектов.
- У молодых людей с СД2 следует проводить безотлагательную и длительную коррекцию гликемии с целью достижения уровня $HbA_{1c} <53$ ммоль/моль (7%) (или даже ниже), что обеспечивает наилучшую возможность избежать осложнений на протяжении всей жизни.
- Возможно рассмотреть раннюю комбинированную терапию в начале лечения, основываясь на предполагаемой потребности в дополнительной гликемической эффективности или кардиоренальной защите, чтобы отдалить время наступления неэффективности лечения.
- Избегать терапевтической инерции и проводить оценку поведения пациента в отношении здоровья, приема лекарств и побочных эффектов препаратов необходимо при каждом посещении.
- При необходимости усиления гликемического контроля не заменять сахароснижающие препарат(ы), а присоединять средства с комплементарными механизмами действия.
- Рассмотреть возможность назначения комбинаций с фиксированными дозами.
- Существуют убедительные доказательства для комбинации иНГЛТ-2 и арГПП-1 не только для снижения массы тела и гликемии, но и многообещающие комбинированные эффекты на кардиоренальные исходы.
- Рассмотреть возможность деинтенсификации терапии, например, у пожилых людей и при приеме лекарств, вызывающих гипогликемию, у тех, у кого гликемические показатели значительно ниже целевого уровня.

Объем знаний, которым могут руководствоваться клиницисты при двойной терапии при СД2, достаточно ограничен. В целом интенсификация лечения за пределами двух препаратов следует тем же общим принципам, что и добавление второго препарата.

В последние годы произошло изменение ландшафта фармакотерапии СД2 с внедрением классов, обеспечивающих нефро- и кардиопротекцию и влияющих на исходы заболевания [24, 27]. Вместе с тем патогенез заболевания и клиническое течение со временем обуславливают необходимость интенсификации лечения для гликемического контроля у абсолютного большинства пациентов. Концепция использования препаратов с взаимодополняющим действием находит свое подтверждение. Так, у лиц с впервые диагностированным СД2 комбинированное применение метформина с ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином позволило отдалить время до наступления терапевтического неуспеха (отсутствие достижения целевого HbA_{1c}) по сравнению с пошаговым присоединением препаратов [31]. Схожим образом, иницирующая комбинированная терапия метформином, пиоглитазоном и эксенатидом была более эффективна в отношении снижения HbA_{1c} (наряду со значимо меньшим числом гипогликемий и отсутствием негативного влияния на массу тела), чем стратегия пошаговой интенсификации терапии метформином с последующим добавлением сульфонилмочевинного препарата и инсулина гларгин [30].

Наряду с этим есть отчетливое понимание, что по мере увеличения количества лекарств возрастают бремя лечения, затраты и риск побочных эффектов, становится важным учитывать лекарственные взаимодействия и возможную сложность режима приема препаратов, которая может стать препятствием для его соблюдения. Некоторые данные при этом могут быть весьма неожиданными. Например, интересны данные сетевого метаанализа D. Qian и соавт. (2018), сравнившего эффективность и безопасность присоединения к исходному лечению препаратами сульфонилмочевины в монотерапии других групп антидиабетических средств, включая препараты, характеризующиеся низким риском гипогликемий (метформин, глитазоны, иДПП-4, арГПП-1, базальный инсулин, ингибиторы альфа-глюкозидаз) [32]. В анализ было включено 24 исследования (10 032 пациентов), большинство из них с длительностью 24–52 нед. По результатам анализа было показано, что при присоединении к исходной монотерапии сульфонилмочевинными препаратами все изучавшиеся группы сахароснижающих средств были связаны со значительно более высоким риском гипогликемии по сравнению с плацебо, за исключением комбинаций сульфонилмочевины с иНГЛТ-2 (ОР 1,35; 95% ДИ 0,81–2,25) или ингибитором альфа-глюкозидаз (ОР 1,16; 95% ДИ 0,55–2,44), а комбинация сульфонилмочевины и арГПП-1 была ассоциирована с наиболее значительным увеличением риска гипогликемии. Снижение показателя HbA_{1c} и уровня глюкозы плазмы натощак после присоединения к исходной терапии сульфонилмочевинным препаратом каждого из исследуемых классов лекарственных средств было ожидаемым результатом, однако снижением массы тела это сопровождалось только в комбинациях с иНГЛТ-2 (MD -1,00 кг; 95% ДИ -1,73–0,27) и арГПП-1 (MD -0,56 кг; 95% ДИ -1,10–0,02). Таким образом, результаты этого анализа, несмотря на его определенные ограничения, демонстрируют, что совместное назначение с иНГЛТ-2 ослабляет выраженность основных опасений клиницистов при использовании препаратов сульфонилмочевины (влияние на массу тела и риск гипогликемий).

Здесь важно отметить, что препараты сульфонилмочевинны представляют собой весьма гетерогенную группу препаратов и известные нежелательные явления наиболее выражены у препаратов первой генерации. Одной из основных тревог, в том числе связываемых с риском гипогликемий, является увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако, помимо цитируемого ранее исследования ADVANCE, в котором проводилась оценка влияния на сердечно-сосудистый риск интенсивного гликемического контроля с использованием оригинального гликлазида МВ, препараты сульфонилмочевинны современных генераций в крупном рандомизированном клиническом исследовании показали, что сопоставимы с пиоглитазоном по влиянию на риск сердечно-сосудистых событий, а препарат глимепирид в том же контексте не показал отличий в прямом сравнении с иДПП-4 линаглиптином [33, 34]. В систематических обзорах и отдельных рандомизированных исследованиях для гликлазида МВ показан наименьший риск гипогликемий в классе сульфонилмочевинных препаратов [35]. Существенные внутриклассовые различия сульфонилмочевинных препаратов по риску гипогликемий прежде всего обусловлены химической структурой. Возможные преимущества гликлазида МВ в сравнении с другими препаратами класса прежде всего связаны с наличием аминоазабициклооктильного кольца, влияющего на обратимость связывания гликлазида с рецептором сульфонилмочевинны (SUR-1) на мембране бета-клеток поджелудочной железы (в отличие от глимепирида и глибенкламида, имеющего увеличенное время полудиссоциации с рецептором вследствие гидрофобного взаимодействия). Также клинически важным для гликлазида МВ является отсутствие негативного воздействия на процессы ишемического preconditionирования в миокарде (в отличие от глибенкламида) [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что второе десятилетие XXI в. уже стало рутинно характеризоваться как время сдвига парадигмы лечения СД2. Кардио-рено-метаболический подход и экспансия препаратов инГЛТ-2 в другие области медицины (прежде всего кардиологию и нефрологию) открывают многообещающие перспективы для улучшения прогноза пациентов.

Вместе с тем вышеприведенные данные о важности раннего достижения целевого гликемического контроля подчеркивают, что при СД2 максимальные преимущества для пациентов обеспечивает именно сочетание подходов: обеспечение органопroteкции сахароснижающими препаратами с доказанными свойствами влиять на исходы и прогноз, а также достижение адекватного гликемического контроля на всем протяжении заболевания (длительность которого зачастую измеряется уже несколькими десятилетиями), с неизбежной необходимостью как преодолеть клиническую инерцию, так и учитывать динамически изменяющиеся индивидуальные характеристики статуса конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Данная публикация подготовлена при поддержке компании Servier. Шамхалова М.Ш. и Сухарева О.Ю. — участники экспертных советов компаний Мерк, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Астеллас Фарма, Санофи, Ново Нордиск, Эли Лилли.

Участие авторов. Авторы внесли равный вклад в разработку концепции статьи, сбор материала, написание и утверждение текста рукописи. Авторы одобрили финальную версию статьи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwartz SS, Epstein S, Corcey BE, et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001549. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001549>
- Honigberg M.C, Zekavat SM, Pirucello JP, et al. Cardiovascular and kidney outcomes across the glycemic spectrum: Insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):453-464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.004>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Nathan DM. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia.* 2021;64(5):1049-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05397-4>
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Moderation of the effect of glycaemia on the risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171(5):108591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108591>
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1618-1620. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0807625>
- EASD 2022, UK [Internet]. Clinical outcomes at 44 years: do the legacy effects persist? [cited 20.10.2022] Available from: <https://www.easd.org/media-centre/#/resources/clinical-outcomes-at-44-years-do-the-legacy-effects-persist>
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycaemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
- Hulman A, Bjerg L, Carstensen B. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>

15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
17. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
18. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
19. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012356>
20. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219-2228. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2032271>
21. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas 10th ed* [cited 19.08.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
22. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S97-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
23. National Institute of Health and Care Excellence. NICE guideline [NG28]. Last updated: 29 June 2022.
24. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
25. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. [Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJU, et al. *Klinicheskie rekomendacii «Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh»*. Moscow: Rossijskaja associacija jendokrinologov; 2022. (In Russ.)]
28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S19-S40. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
29. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
30. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):268-275. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12417>
31. Matthews DR, Paldanius PM, Chiang YT, et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
32. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202563>
33. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-897. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)
34. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2019;322(12):1155. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
35. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):821-832. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
36. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14(10):9-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01507.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю. Ранняя интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа и достижение целевого уровня гликогемоглобина HbA_{1c} — необходимые факторы для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 343-351. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13079>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sukhareva OY. Early intensification of therapy for type 2 diabetes mellitus and achievement of the target level of glycohemoglobin HbA_{1c} are necessary factors to reduce the risk of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Mellitus*. 2023; 26(4):343-351. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13079>