

УДК 616.379-008.64+616.153.455.01]-08

«ГОРЯЧИЕ НОВОСТИ» В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: КОНСЕНСУС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА И АМЕРИКАНСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

Т.В.Мохорт

Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

Приведены рекомендации последнего Консенсуса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской диабетологической ассоциации по управлению гипергликемией. Консенсус основан на комплексном пациент-ориентированным подходе и рассматривает варианты выбора второй линии терапии в зависимости от коморбидной патологии, клинические характеристики пациента и социоэкономические особенности. На основании доказательных исследований определяется первоочередная целесообразность использования агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида и ингибиторов натриевого котранспортера глюкозы 2 при атеросклеротической кардиоваскулярной болезни, сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Также анализируются особенности терапии при необходимости минимизации набора массы тела, риске гипогликемий и инъекционной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида; ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2; антигипергликемическая терапия; ингибиторы дипептидилпептидазы 4; производные сульфонилмочевины; тиазолидиндоны; инсулин.

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний: согласно данным Международной федерации диабета, за двадцать лет количество людей с этой патологией в мире выросло с 30 до 415 миллионов. При этом, социальная значимость СД определяется не только увеличением количества пациентов, но и хроническим течением болезни и развитием осложнений (кардиоваскулярной патологии, хронической болезни почек, ретинопатии, невропатии и др.), которые находятся в прямой зависимости от уровня гипергликемии и приводят к снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. Приведенные факты определяют актуальность выбора рациональной глюкозоснижающей терапии. Несмотря на то, что изменение парадигмы лечения СД с 2008 г. основано не только на достижении нормогликемии, но и на способности антигипергликемических препаратов обеспечивать снижение риска смерти при СД, в течение последних лет не прекращаются дебаты по оптимизации подходов к порядку выбора антигипергликемических агентов. Предлагаются алгоритмы антигипергликемической терапии (АГТ), основанные на раз-

личных подходах, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и не достижения целевого уровня компенсации.

В октябре 2018 г. представлен согласованный Консенсус Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской диабетологической ассоциации по управлению гипергликемией при сахарном диабете 2-го типа у взрослых. Этот Консенсус основан на комплексном подходе, который, являясь «пациент-ориентированным», определяет цикл принятия решений по управлению гликемией при СД, в зависимости от различных клинических ситуаций. В качестве вариантов клинических ситуаций рассматриваются основные формы коморбидной патологии, оказывающей влияние на выбор АГТ и исходы заболевания, клинические характеристики пациента (HbA1c, масса тела), мотивация, а также культурные и социо-экономические особенности [1]. Данный подход направлен на предупреждение осложнений заболевания и оптимизацию качества и продолжительности жизни пациентов, так как основан на выборе препаратов с доказанной эффективностью.

Важное место определено для самоуправления диабетом, которое возможно только при на-

личии структурированной учебной программы обучения жизни с СД, основанной на теории, с использованием вспомогательных материалов. Рекомендуется проведение обучения специально подготовленными тренерами или преподавателями, в группах «по интересам» или индивидуально, с учетом потребностей местного населения и решением психологических проблем. Также отмечена необходимость обучения в критические моменты (при диагностике, ежегодно, когда возникают осложнения, меняется лечение) и регулярный контроль качества лечения и самоконтроля.

Подходы к фармакотерапии гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа также претерпели существенные изменения в сторону усложнения и доказательного выбора АГТ с учетом баланса преимуществ и риска. Позиции препарата первого выбора сохранил метформин, исключение использования которого определяется только наличием противопоказаний и непереносимостью.

Для выбора оптимальной терапии второй линии при недостижении целевых уровней компенсации, рекомендовано выделение 4-х ключевых подгрупп пациентов, основанное на понимании наиболее часто встречающейся коморбидной патологии, сопровождающей СД 2 типа, и необходимости учитывать стоимость лечения. В итоге были выделены следующие группы:

I-я – пациенты с установленным атеросклеротическим кардиоваскулярным заболеванием (АСКВЗ), сердечной недостаточностью (СН) или хронической болезнью почек (ХБП);

II-я – пациенты, для которых основным критерием является снижение риска гипогликемий;

III-я – пациенты, для которых критерием выбора лечения является необходимость снижения или поддержания массы тела;

IV-я – пациенты, в лечении которых основным критерием является стоимость, в случаях, если у пациента отсутствуют сопутствующие заболевания и состояния, лечение которых определено в вышеперечисленных группах.

1. Для лечения пациентов с установленным АСКВЗ, СН или ХБП (рис.1, 2).

Учитывая новые доказательства преимуществ исхода при использовании отдельных глюкозоснижающих препаратов у пациентов с установленным АСКВЗ, важным первым шагом в этом новом подходе является установление факта наличия или отсутствия АСКВЗ, ХБП или СН. При недостижении целевого уровня HbA1c на фоне использования метформина у пациентов с предоминантными проявлениями АСКВЗ, рекомендуется добавить ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы типа 2 (иНГЛТ-2) или агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида (АР ГПП-1), в



Рис. 1. Выбор глюкозоснижающего препарата у пациентов с АСКВЗ

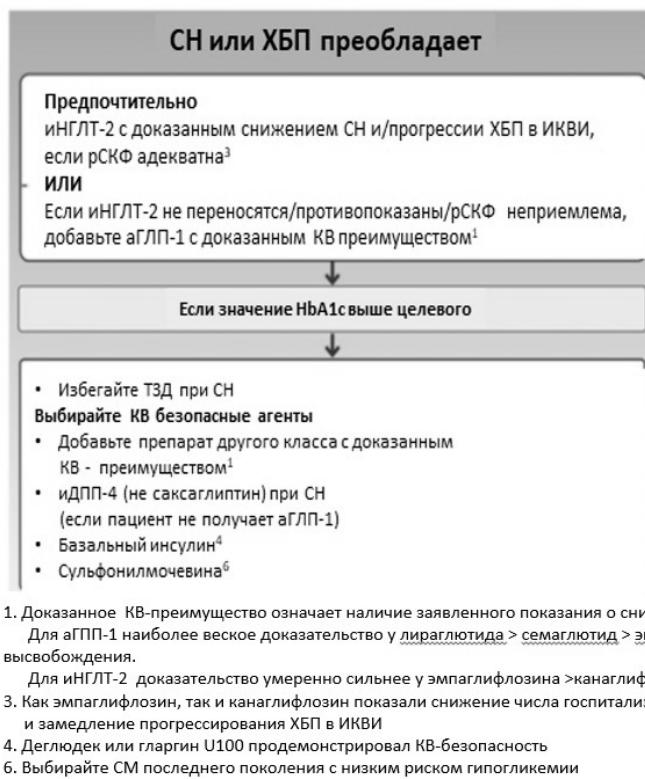


Рис. 2. Выбор глюкозоснижающего препарата у пациентов с СН и ХБП

связи с доказанными кардиоваскулярными преимуществами препаратов этих классов. В случае, если цель по HbA1c достигнута, но пациент не использует иНГЛТ-2 или АР ГПП-1, рекомендуется рассмотреть возможность назначения этих препаратов. Контроль уровня HbA1c следует проводить с 3-месячным интервалом и, при необходимости, планировать назначение иНГЛТ-2 или АР ГПП-1. Консенсус отмечает, что наиболее выраженный эффект по снижению кардиоваскулярных рисков при использовании АР ГПП-1 зарегистрирован при использовании лираглютида, с уменьшением для семаглютида и экзенатида ЛАР. При оценке иНГЛТ-2, отмечены преимущества эмпаглифлозина перед канаглифлозином. При необходимости интенсификации терапии могут быть использованы ингибиторы дипептидил-пептидазы типа 4 (иДПП-4) (если не используются АР ГПП-1), тиазолидиндионы (ТЗД), производные сульфонилмочевины (ПСМ) (отмечено преимущество ПСМ последней генерации – гликлазида и глиметирида) или базальные инсулины [1].

В случае наличия предоминантных проявлений СН или ХБП предпочтительно назначение иНГЛТ-2 с доказанным снижением СН и/или прогрессии ХБП, если расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) адекватна или если иНГЛТ-2 не могут быть использованы (не пере-

носятся, противопоказаны или рСКФ неприемлема), могут быть добавлены АР ГПП-1. Не рекомендуется использование ТЗД при СН, хотя они могут быть препаратами выбора при ХБП. Если целевой уровень HbA1c не достигнут, следует выбирать агенты, безопасные с позиций кардиоваскулярной безопасности – иДПП-4 (не саксаглиптин, использование которого продемонстрировало увеличение госпитализаций по причине СН и если пациент не получает АР ГЛП-1), базальный инсулин или ПСМ.

2. Если доминирующим фактором при выборе глюкозоснижающей терапии является необходимость минимизации гипогликемий (рис. 3), препаратами второй линии после назначения метформина могут быть иДПП-4, иНГЛТ-2, АР ГПП-1 и ТЗД в различных комбинациях при потребности интенсификации лечения. Только на финальном этапе терапии рекомендуется подумать о добавлении ПСМ или базального инсулина с низким риском гипогликемии (пролонгированные аналоги инсулина).

3. У пациентов, для которых критерием выбора лечения является необходимость снижения или поддержания массы тела (рис. 4), оптимальными препаратами второй линии называются АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, продемонстрировавшие снижение массы тела в рандомизированных исследованиях.

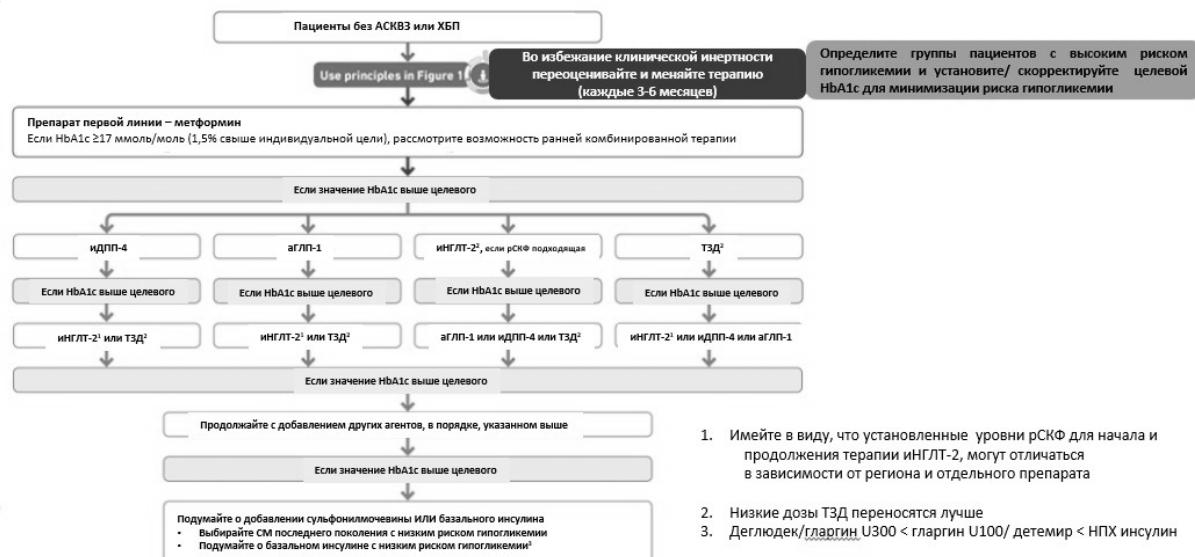


Рис. 3. Выбор глюкозоснижающего препарата при необходимости снизить риск гипогликемии

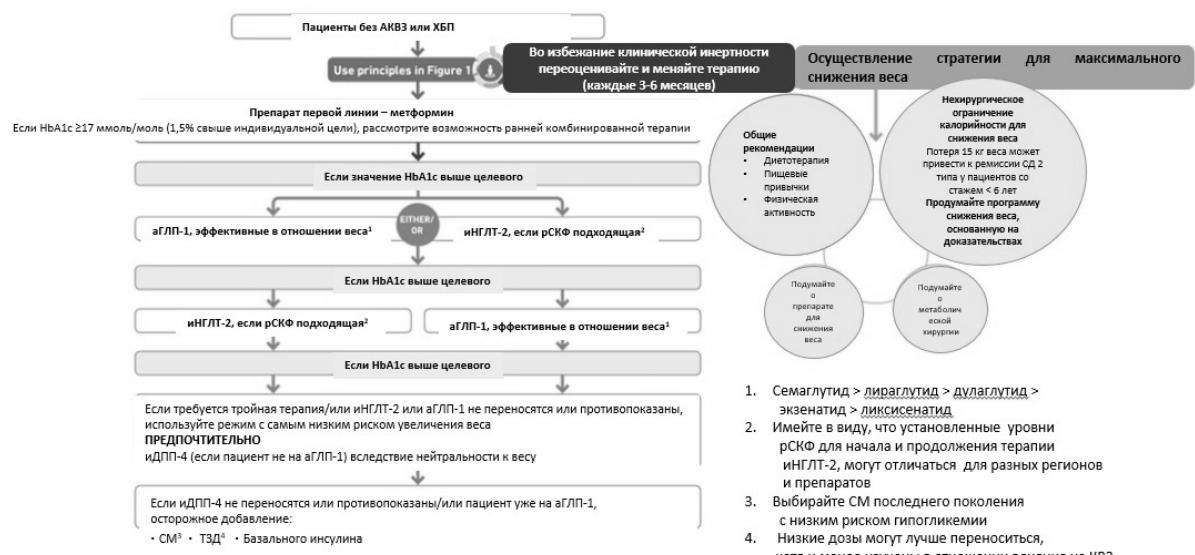


Рис. 4. Выбор глюкозоснижающего препарата при необходимости минимизации влияния на вес или снижения веса

Препараторы иДПП-4 (если пациент не на АР ГПП-1) могут быть использованы, а ПСМ, ТЗД и базальный инсулин рекомендуются только в том случае, если вышеперечисленные препараты не эффективны или не могут быть использованы. Общие рекомендации по программе нехирургического снижения веса должны быть акцентированы для пациента (диетотерапия, коррекция пищевых привычек, физическая активность). Вариант выбора снижения массы тела называется использование метаболической хирургии, показания для которой включают: ИМТ более 40 кг/м² при наличии СД 2 типа; ИМТ 35–39 кг/м² при не-

адекватном контроле СД, с учетом противопоказаний, среди которых учитываются нарушения пищевого поведения, психозы и/или депрессии.

4. В последней целевой группе рассматривается ведение пациентов, в лечении которых основным критерием является стоимость (при отсутствии конкретных сопутствующих заболеваний и пр.) (рис. 5). У этой категории пациентов препаратами второй линии названы ТЗД и ПСМ последнего поколения, при этом, указано на необходимость анализа региональной стоимости препаратов и отмечена лучшая переносимость ТЗД в низких дозах. Далее, при недостижении целевых показателей гли-

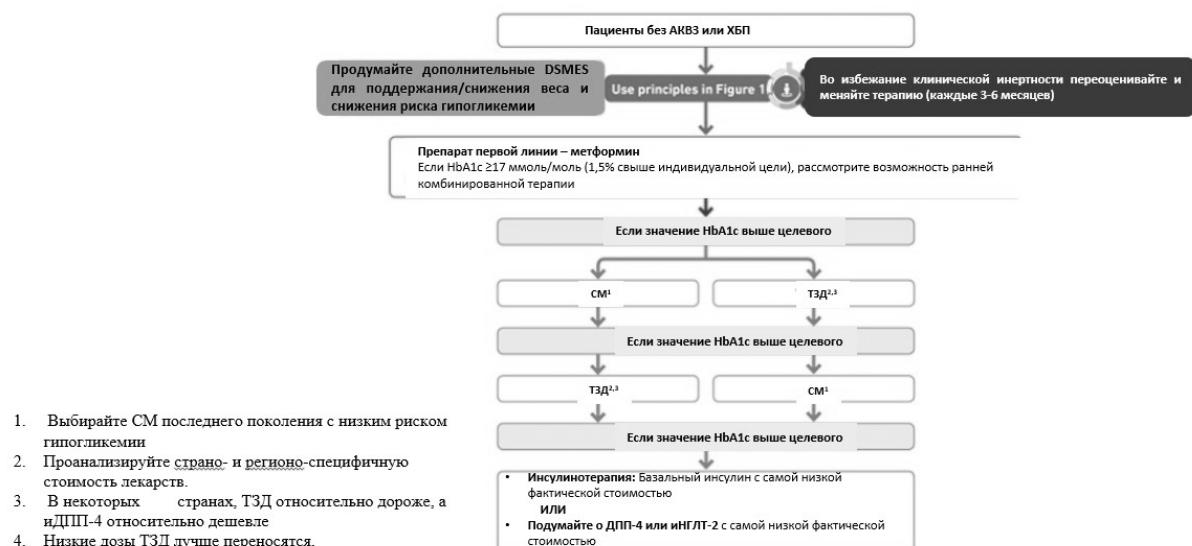


Рис. 5. Выбор глюкозоснижающего препарата в случае, если стоимость является основной проблемой

кемии и HbA1c, рекомендуется использование базального инсулина или иДПП-4, или иНГЛТ-2 с самой низкой фактической стоимостью.

Инсулиновая терапия, традиционно называвшаяся инъекционной терапией, называется финальным компонентом лечения СД 2 для любых целевых групп пациентов. Этот раздел также подвергся существенным изменениям – препаратами первого выбора определены АР ГПП-1, и только при исчерпанности их влияния рекомендуется инициация инсулиновой терапии. В результате, показаниями для инициации инсулиновой терапии в качестве первой линии инъекционной терапии являются:

- выраженная декомпенсация и уровень HbA1c более 11%;
- наличие симптомов катаболизма (потеря массы тела, полиурия, полидипсия с наличием выраженного дефицита инсулина);
- предполагаемый СД 1 типа.

Рекомендовано назначение пролонгированного инсулина, с постепенной титрацией дозы, и, при необходимости, добавления к базальному инсулину болясных доз инсулина короткого действия.

При выборе комбинации 2–3 глюкозоснижающих препаратов важно понимать возможности сочетания препаратов различных классов (рис. 6) и предостережения в случаях использования комбинаций [1].

Радикальные изменения в тактике выбора глюкозоснижающих препаратов, выдвинувшие на первый план АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, определены результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) и исследований по данным реальной клинической практики.

К настоящему времени завершено исследование LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, в которое было включено 9340 пациентов с СД 2 из 32 стран с периодом наблюдения 3,5–5 лет, продемонстрировавшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на 13%, инсульта на 22% и смерти от сердечно-сосудистых событий на 22%, по сравнению с плацебо (рис. 7) [2]. Также в этом исследовании не отмечено увеличения риска развития сердечной недостаточности и ухудшения функции почек [3]. Аналогичные результаты были получены при использовании семаглутатида в исследовании SUSTAIN-6 (рис. 7) [4]. В тоже время, в РКИ не было подтверждено редукции кардиоваскулярных рисков при использовании экзенатида ЛАР (EXSCEL trial) и албиглутатида (HARMONY Outcomes) [5, 6], которые продемонстрировали безопасность в отношении любых кардиоваскулярных событий. При этом, важно отметить, что лираглутатид зарегистрирован FDA в качестве лекарственного препарата, рекомендуемого при лечении ожирения и способного снижать массу тела, не вызывая гипогликемических эпизодов. В настоящее время доказано, что АР ГПП-1 не повышают риск развития панкреатитов, панкреатического рака, однако, их не рекомендуется использовать у пациентов с анамнезом медуллярной карциномы или МЭН 1, в связи с доказанной экспрессией рецепторов ГПП-1 на мембранных С-клеток щитовидной железы. Преимущества использования АР ГПП-1 перед иДПП-4, также относящимися к классу инкретин-ассоциированной терапии, убедительно продемонстриро-

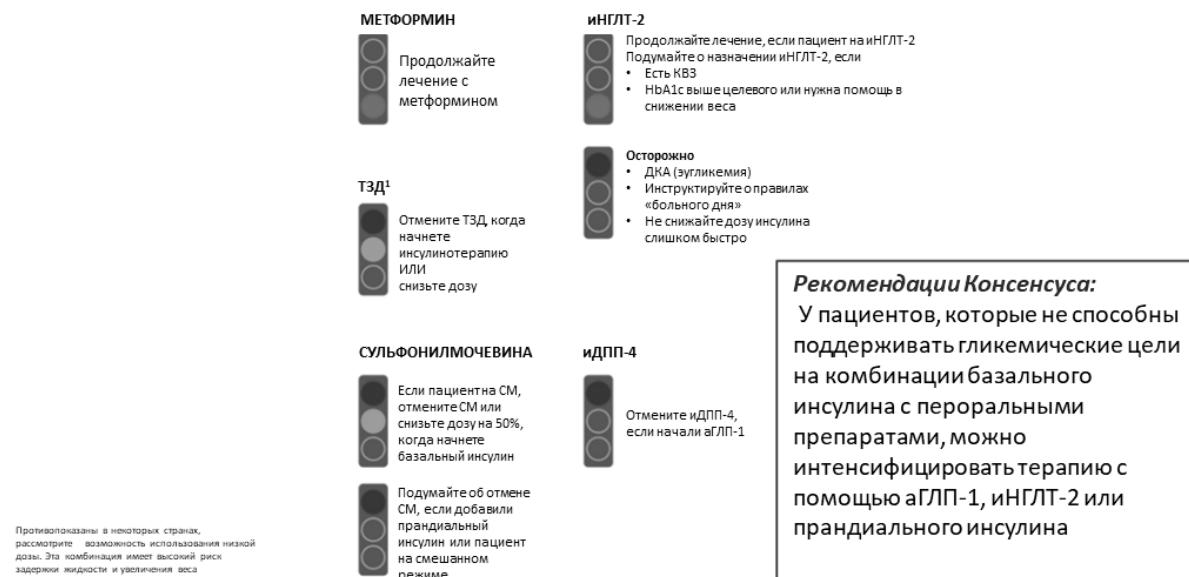


Рис. 6. Возможности комбинированной терапии

ваны в мета-анализе данных крупных РКИ составной кардиоваскулярной точки MACE (смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) [7].

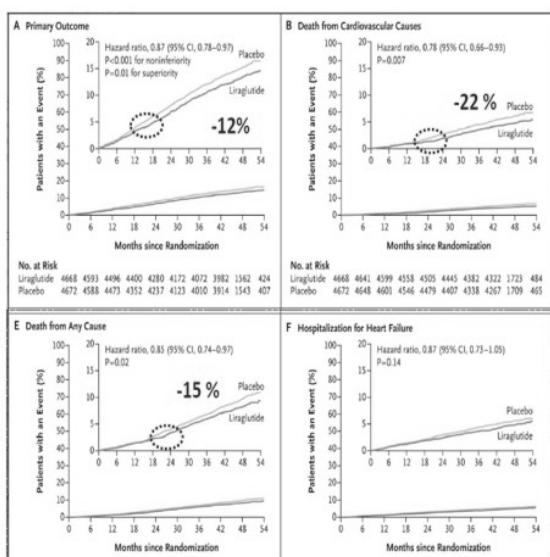
В исследовании SUSTAIN-6 были получены данные о прогрессии ретинопатии, что не согласуется с экспериментальными данными и результатами других РКИ по оценке эффектов АР ГПП-1 и нуждается в дополнительных наблюдениях. Белорусские эндокринологи имеют позитивный

опыт использования лираглутида, однако, к сожалению, препарат в настоящее время не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Ингибиторы НГЛТ-2, действующие преимущественно на уровне почек, снижают реабсорбцию глюкозы, блокируя обратный захват глюкозы в проксимальных канальцах нефронов, приводя к выделению глюкозы с мочой и увеличению диуреза, в среднем, на 375 мл в сутки [8, 9]. Глюкозоснижающий эффект иНГЛТ-2 не зависит от

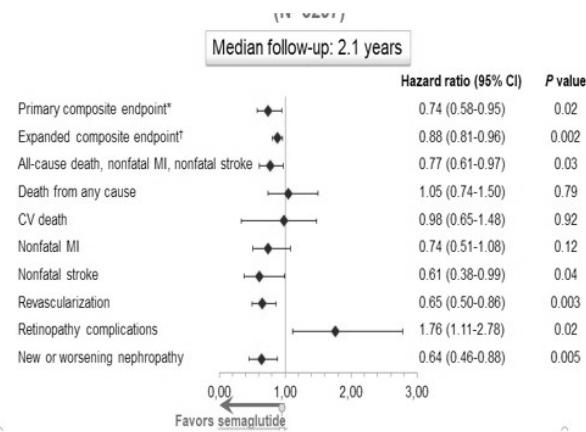
LEADER – Liraglutide (N=9340)

Median follow-up: 3.5 years



SUSTAIN 6 – semaglutide (N=3297)

Median follow-up: 2.1 years



Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.

Снижение кардиоваскулярного риска

Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375:311-322.

Рис. 7. Результаты исследований с АР ГПП-1

секреции инсулина и, наряду со снижением HbA1c без риска гипогликемий, сопровождается снижением массы тела и артериального давления (вследствие осмодиуреза). Результаты рандомизированного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME по использованию эмпаглифлозина у 7020 пациентов высокого кардиального риска продемонстрировали снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38%, от всех причин на 32% и уменьшение частоты госпитализации по причине сердечной недостаточности на 35% (рис. 8) [10]. Также была продемонстрирована безопасность препарата с позиций влияния на функцию почек. Нефропротективный эффект был подтвержден при оценке замедления удвоения сывороточного креатинина, инициации использования почечно-заместительной терапии, или смерти от патологии почек, причем, вне зависимости от исходного уровня расчетной СКФ (более или менее 60 мл/мин/1,73 м²) (рис. 9) [11]. Доказанные кардио- и ренопротективные эффекты иНГЛТ-2 активно обсуждаются для понимания патофизиологических механизмов.

Важнейшим преимуществом иНГЛТ-2 является их способность замедлять прогрессию СН, частота которой при СД 2 существенно превышает популяционные значения. Из всего спектра глюкозоснижающих препаратов именно иНГЛТ-2 обеспечивают максимальный эффект по замедлению прогрессии СН, что обусловлено не только

их общим влиянием на гликемию и диурез, но также и непосредственным локальным влиянием на гипертрофию левого желудочка, снижение активации цитокинов и факторов воспаления, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, оптимизацию метаболизма в миокарде и замедление апоптоза кардиомиоцитов [12]. Также иНГЛТ-2, по сравнению с петлевыми диуретиками, дифференцированно регулируют интерстициальный и внутрисосудистый компоненты.

Приведенные РКИ демонстрируют преимущества АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, однако, современная тенденция основана на принятии окончательного заключения и рекомендаций при совпадении результатов РКИ с данными, полученными в наблюдениях за реальными пациентами в клинической практике (RWD – real world datas). РКИ – хорошо спланированные исследования под четким контролем, с абсолютно выверенными критериями включения и исключения, что отличается от реальной практики, поэтому подтверждение результатов в RWD, по данным анализа баз данных наблюдения за реальными пациентами без жесткого контроля – ближе к практике.

При анализе результатов по использованию иНГЛТ-2 в реальной практике, подтверждены все основные кардиоваскулярные преимущества этого класса препаратов – снижение риска инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, смерти от всех причин [13, 14].

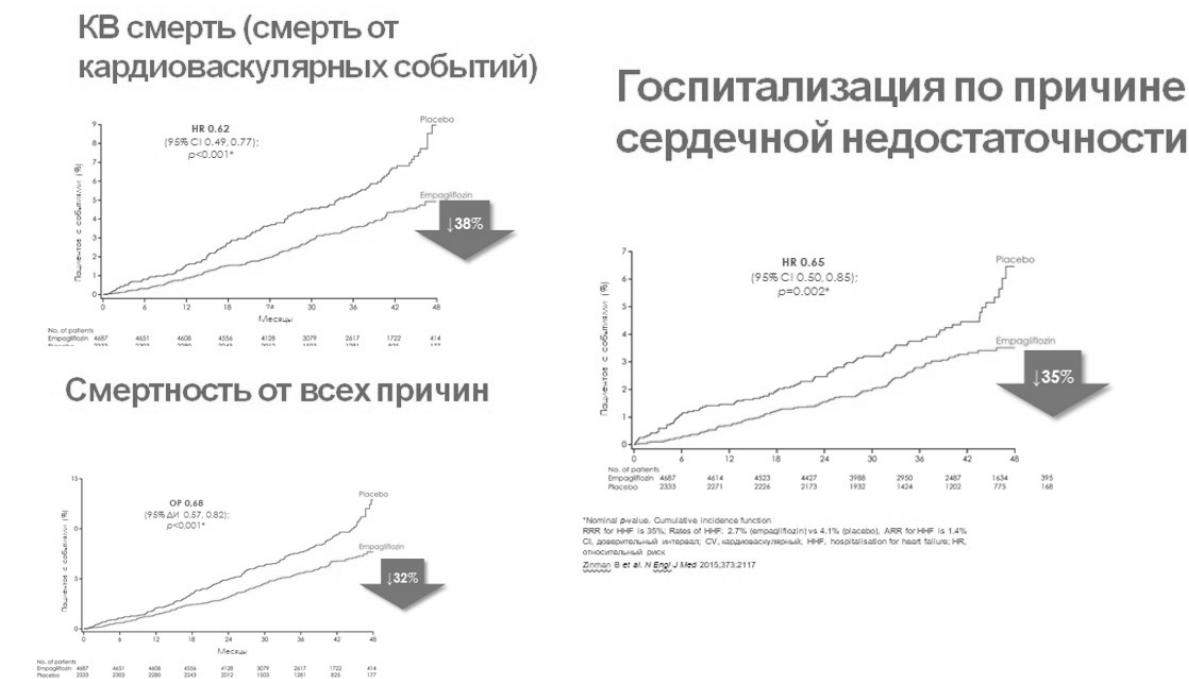


Рис. 8. Результаты EMPA-REG outcome (Empagliflozin cardiovascular Outcome event trial in type 2 DM patients): кардиоваскулярные исходы

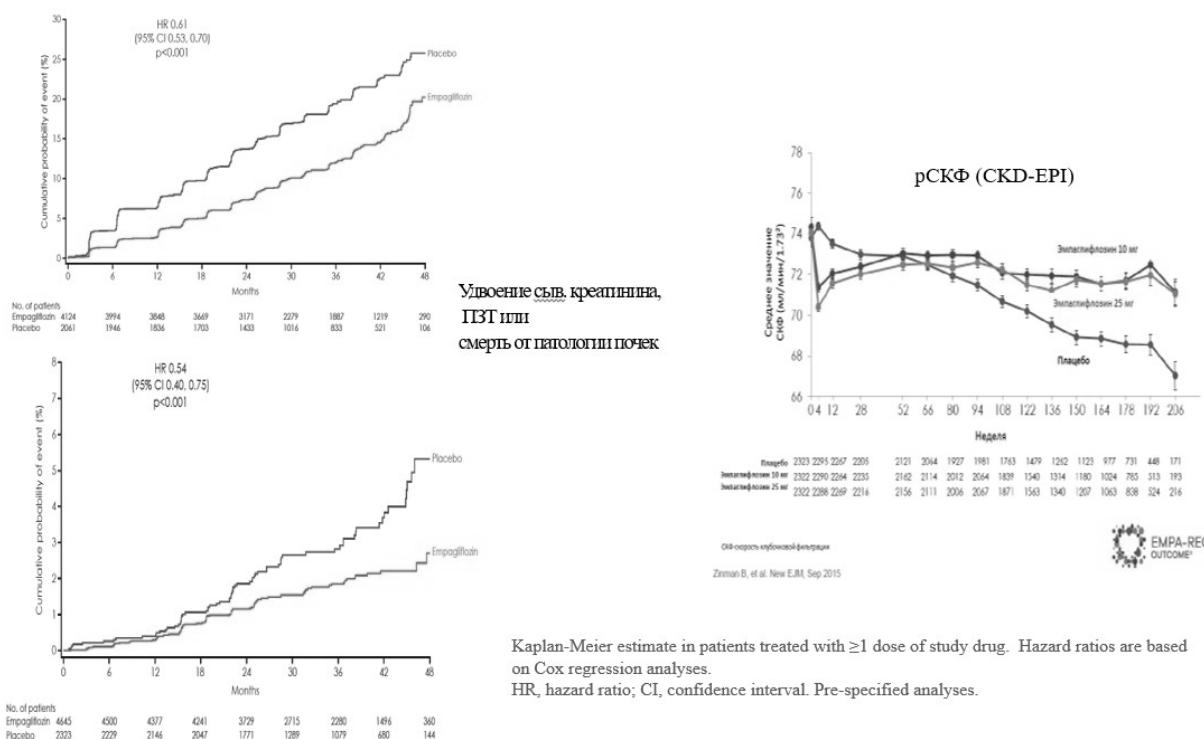


Рис. 9. Результаты EMPA-REG outcome (Empagliflozin cardiovascular Outcome event trial in type 2 DM patients): почечные исходы

В то же время, необходимо отметить, что спектр глюкозоснижающих препаратов включает потенциальное использование в качестве препаратов второй линии ТЗД, иДПП-4, ПСМ и инсулинотерапии.

В Республике Беларусь опыт использования ТЗД весьма ограничен, хотя многолетние наблюдения свидетельствуют о том, что этот класс препаратов имеет нишу для использования. ТЗД, в частности пиоглитазон, снижает кардиоваскулярные риски, не вызывает гипогликемических эпизодов, может использоваться при ХБП, так как не выводится почками, генерические препараты относительно дешевы. Негативные характеристики ТЗД включают задержку жидкости, повышение риска переломов и повышение риска рака мочевого пузыря. При проведении сопоставления позитивных и негативных последствий использования пиоглитазона доказано, что он обеспечивает минус 52 смерти на 100 тыс. пациентов в качестве кардиометаболических эффектов, по сравнению с 20–30 смертями вследствие переломов. При доказанном повышении риска рака мочевого пузыря, определено снижение риска рака других локализаций (легких, молочной железы и кишечника), что в сумме сохраняет 8 жизней на 100 тыс. пациентов [15].

Использование иДПП-4 характеризуется их кардиоваскулярной безопасностью, но не приво-

дит к снижению кардиоваскулярных рисков (рис. 10) [16–18]. В исследовании с использованием саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53) было зарегистрировано увеличение частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности, но последующие исследования по использованию иДПП-4 (ситаглиптин, алоглиптин) не подтвердили этот факт.

В 2018 г. на конгрессе EASD были доложены результаты исследования Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA), в которое были включены пациенты с СД 2 не только высокого кардиоваскулярного риска, но и с ХБП, в количестве, существенно превышающем предыдущие РКИ с использованием иДПП-4 (рис. 11).

Как следует из приведенных на рис. 12 данных, линаглиптин в группе более высокого риска (за счет включения пациентов с ХБП и рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) продемонстрировал отсутствие негативного влияния на кардиоваскулярные исходы, но при этом (рис. 13) имел преимущества по снижению госпитализаций по причине СН [19, 20].

Инициация второй линии терапии при СД 2 всегда была актуальной для врача, так как при наличии альтернативных подходов требует принятия конкретного решения. Анализ наблюдения за пациентами с СД 2 в течение 18 месяцев после интенсификации лечения в клинической практике

Великобритании – страны с государственной системой здравоохранения – свидетельствует о том, что добавление иНГЛТ-2 обеспечивает максимальное улучшение пропорции пациентов, достигших снижения HbA1c (42,3%) по сравнению с иДПП-4 и ПСМ (рис. 14). Также максимальное снижение массы тела было зарегистрировано в группе иНГЛТ-2 (-4.2 кг) и иДПП-4 (-1.5 кг), тогда

как использование других глюкозоснижающих агентов и ПСМ, в частности, приводило к увеличению массы тела [21].

При этом, в Великобритании в течение последних 18 лет доля использования АР ГПП-1 и иНГЛТ-2 не является превалирующей, а использование ПСМ, хотя и уменьшилось, но достигает 30% [22].

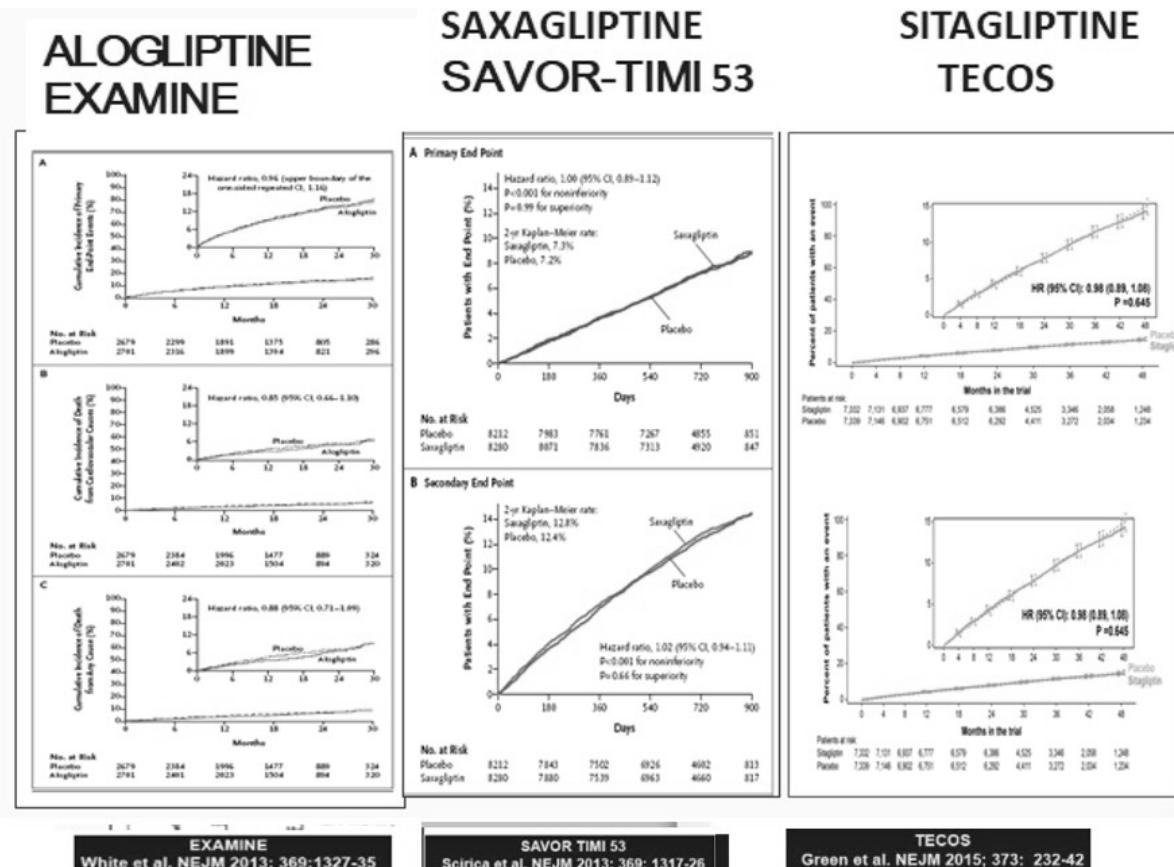
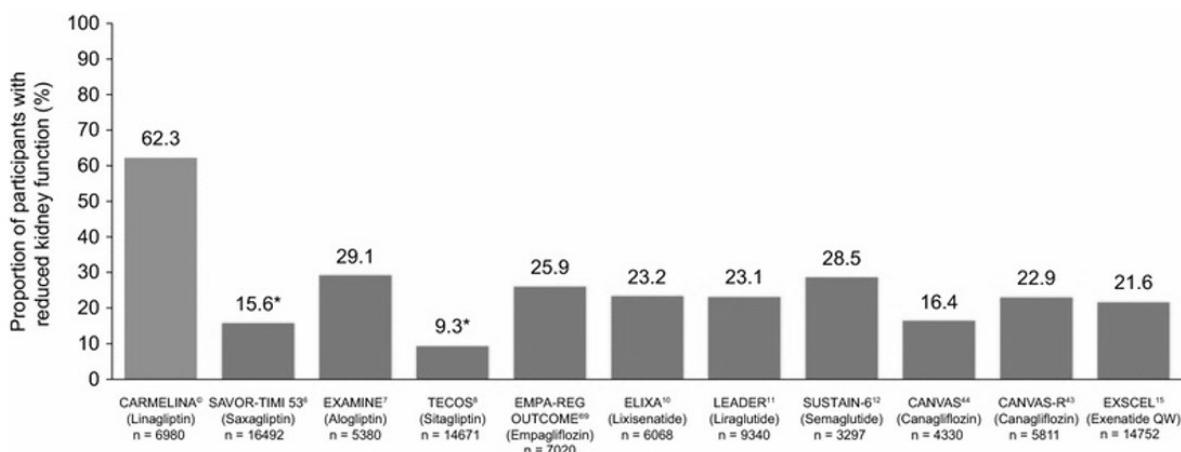


Рис. 10. Результаты исследований с иДПП-4



Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JP et al and CARMELINA® investigators *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0682-3>

Рис. 11. Доля пациентов, включенных в исследования с использованием глюкозоснижающих препаратов, с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²

Тем не менее, несмотря на то, что иНГЛТ-2 привлекают внимание клиницистов, так как продемонстрированные эффекты превосходят позитивные влияния метформина, ТЗД, СМ, АР ГПП-1, иДПП-4, использование этого класса препаратов сопровождается некоторыми нежелательными проявлениями. Одним из наиболее частых нежелательных явлений является повышение риска

урогенитальных инфекций, особенно у женщин, что диктует необходимость тщательного отбора пациентов для инициации лечения и соблюдения гигиенических мероприятий, особенно в периоды критических дней у женщин. Кроме того, опубликованы данные по повышению риска развития нормогликемического кетоацидоза при СД 1 типа, особенно при резком ограничении использования

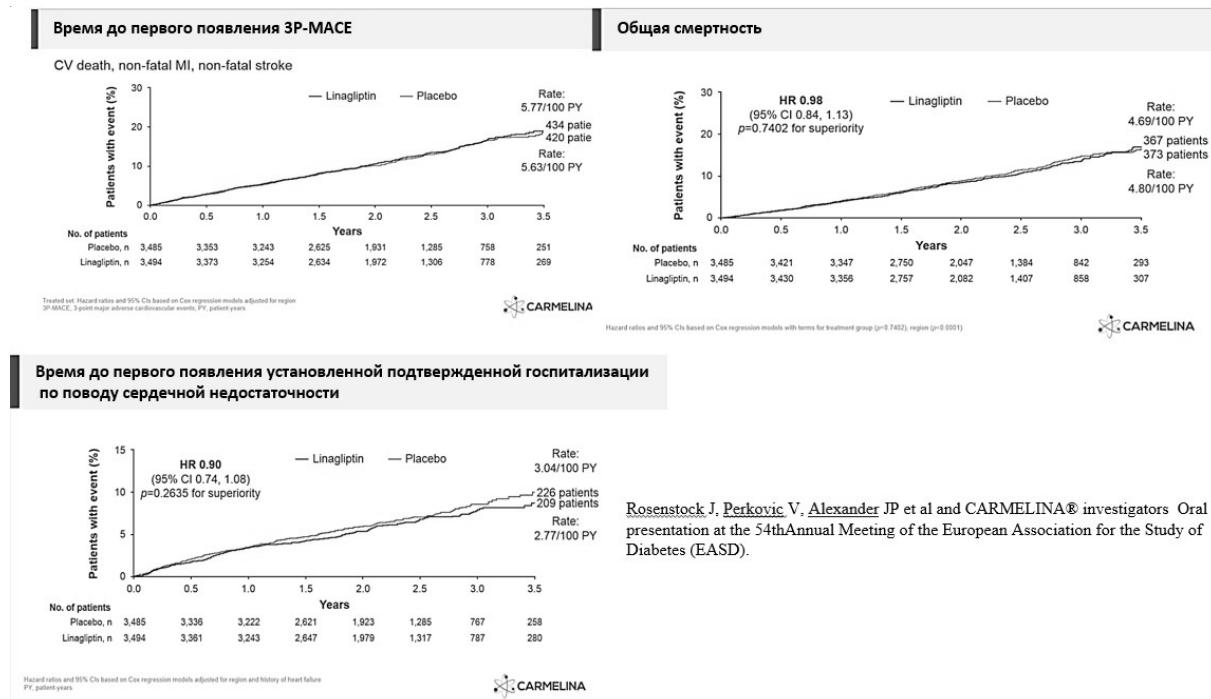
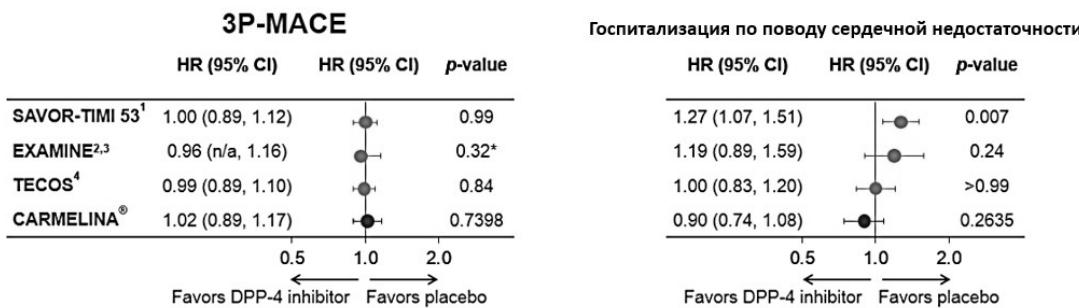


Рис. 12. Результаты исследования CARMELINA по кардиоваскулярным исходам

иДПП-4: Обзор исследований кардиоваскулярных исходов

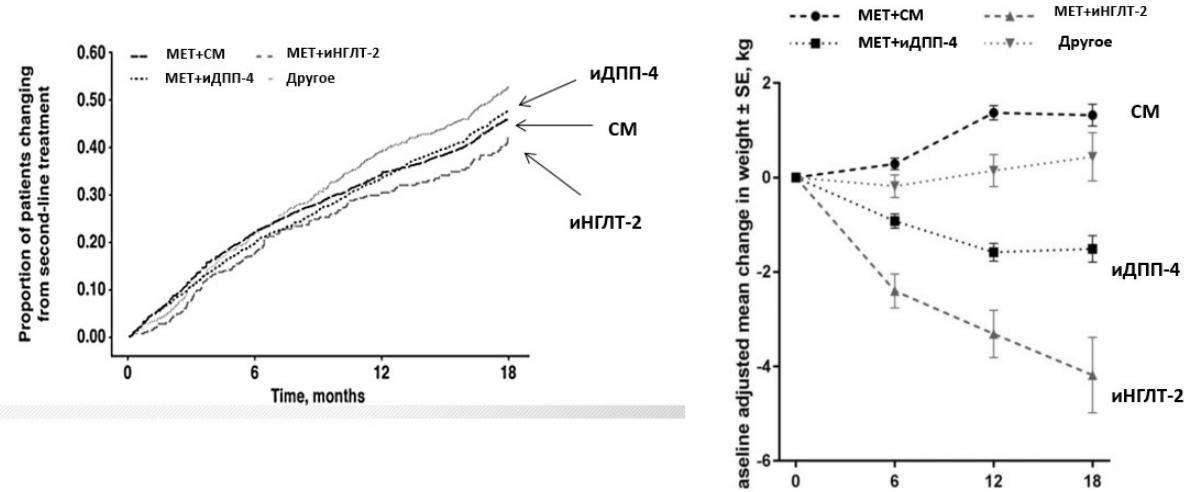


Линаглиптин доказал КВ-безопасность без признаков сердечной недостаточности

3P-MACE, 3-point major adverse CV events (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke); CV, cardiovascular
*One-sided p-value
1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Zannad F et al. Lancet 2015;385:2067-76;
4. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232; 5. McGuire D. et al. JAMA Cardiol 2016;1:126

Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JP et al and CARMELINA® investigators. Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Рис. 13. Сравнительные результаты исследований с иДПП-4



Wilding J, Godec T, Khunti K et al. BMC Med. 2018;16(1):116. doi: 10.1186/s12916-018-1085-8]

Рис. 14. Результаты различного выбора глюкозоснижающего препарата после метформина

углеводов в рационе питания. Предупреждения касательно риска кетоацидоза рекомендуют использовать иНГЛТ-2 при СД 2 типа с мониторингом состояния пациентов. Также при оценке использования канаглифлозина, наряду с кардио-протективными влияниями, было отмечено повышение риска низкотравматических переломов и ампутаций, что не может не настораживать клиницистов [23, 24]. Не все исследования подтверждают увеличение риска ампутаций: так, мета-анализ исследований реальной клинической практики (OBSERVE-4D) показал, что наряду со снижением проявлений СН, не отмечено повышения риска ампутаций ниже колена [25].

Размышляя о проблеме назначения препарата второй линии при СД 2, думается о времени, когда выбор препарата будет минимально ограничен его стоимостью, а нежелание платить за лечение у пациента не будет доминирующим фактором, определяющим выбор препарата. А в настоящее время эндокринологи, терапевты и врачи общей практики – в ожидании новых национальных протоколов и возможности расширения спектра используемых глюкозоснижающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M.J.Davies [et al.] // Diabetologia: 2018; 61, 2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- Marso S.P., Daniels G.H., M.D., Brown-Frandsen K., et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.P.Marso [et al.] // NEJM: 2016; 375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Effects of Liraglutide versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Results from the LEADER Trial / J.F.E.Mann [et al.] // 10.1161/CIRCULATION AHA.118.036418.
- SUSTAIN-6 Investigators Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes / S.P.Marso [et al.] // NEJM: 2016;375(19):1834–1844.
- Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. for EXSCEL Study Group Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / R.R.Holman [et al.] // NEJM: 2017;377(13):1228–1239.
- Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial / A.F.Hernandez [et al.] // Lancet: 2018;392 (10157); 1519–1529.
- Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis / J.Liu [et al.] // BMJ: 2017; 357:j2499. doi:10.1136/bmj.j2499.
- Kalra, S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology / S.Kalra // Diabetes Ther: 2014; 5(2): 355–366.
- Bailey, C.J. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes / C.J.Bailey // Trends Pharmacol Sci: 2011; 32(2): 63–71.
- Zinman B, Wanner C, Lachin J.M., et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B.Zinman [et al.] // NEJM: 2015; 373:2117–2128.
- EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes / C.Wanner [et al.] // NEJM: 2016; 375(4): 323–334.

12. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S.Verma, J.J.V.McMurray // Diabetologia: 2018; 61(10): 2108–2117.
13. MacIsaac, R.J. Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: SGLT2 inhibitors in the real world / R.J.MacIsaac, E.I.Ekinci // Ann Transl Med: 2017; 5(23): 474–478.
14. CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study / M.Kosiborod [et al.] // J Am Coll Cardiol: 2018; 71(23): 2628–2639.
15. Soccio, R.E. Thiazolidinediones and the Promise of Insulin Sensitization in Type 2 Diabetes / R.E.Soccio, E.R.Chen, M.A.Lazar // Cell metabolism: 2014; 20 (4); 573–591.
16. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B.M.Scirica [et al.] // NEJM: 2013; 369(14):1317–1326.
17. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes / W.B.White [et al.] // NEJM: 2013; 369(14): 1327–1335.
18. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. for the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / J.B.Green [et al.] // NEJM: 2015; 373: 232–242.
19. Rosenstock J., Perkovic V., Alexander J.P. et al. and CARMELINA® investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the CArdiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk / J.Rosenstock [et al.] // Cardiovasc Diabetol. 2018; 17: 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0682-3>.
20. Rosenstock J., Perkovic V., Alexander J.P. et al. and CARMELINA® investigators. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA®). Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Thursday, 4 October 2018, 17:15–18:15, Langerhans Hall, Berlin, Germany.
21. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink / J.Wilding [et al.] // BMC Med. 2018; 16(1): 116. doi: 10.1186/s12916-018-1085-8.
22. Changing use of antidiabetic drugs in the UK: trends in prescribing 2000–2017 / S.Wilkinson [et al.] // BMJ Open: 2018; 8, 7, <https://bmjopen.bmjjournals.com/content/bmjopen/8/7/e022768>.
23. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. for the CANVAS Program Collaborative Group Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B.Neal [et al.] // NEJM 2017; 377: 644–657.
24. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation / H.Y.Chang [et al.] // JAMA Intern Med: 2018; doi:10.1001/jamainternmed.2018.3034.
25. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D) / P.B.Ryan [et al.] // Diabetes Obes Metab: 2018; doi: 10.1111/dom.13424.

“HOT NEWS” IN TYPE 2 DIABETES TREATMENT: CONSENSUS OF EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES AND AMERICAN DIABETES ASSOCIATION ON HYPERGLYCEMIA MANAGEMENT

T.V.Mokhort

Belorussian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Recommendations of the latest consensus of the European Association for the study of diabetes and the American Diabetes Association on hyperglycemia management are presented. This consensus is based on a comprehensive patient-oriented approach and considers options for choosing the second line of therapy in dependence of comorbid pathology, patient's clinical characteristics and socio-economic features. On the basis of evidence-based trials, the primary rationality of use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure and chronic kidney disease is determined. The treatment issues choosing glucose-lowering therapy in case if it's necessary to minimize weight gain, risk of hypoglycemia and initiation of injection therapy are analyzed.

Keywords: diabetes mellitus type 2; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; antihyperglycemic therapy; dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; sulfonylureas; thiazolidinediones; insulin.

Сведения об авторе:

Мохорт Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, профессор; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой эндокринологии; тел.: (+37529) 6365282; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com.