

Устраняя преграды в лечении СД 2 типа

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривают как неизлечимое, но все же поддающееся терапии заболевание, так как современные лекарственные средства позволяют контролировать течение этой патологии и предотвращать развитие осложнений. Если единственным методом терапии СД 1 типа сегодня является применение препаратов инсулина, то для лечения СД 2 типа предлагается использовать сахароснижающие средства нескольких классов: бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиптины, глиниды и другие. Однако ни один из представленных сегодня на фармацевтическом рынке препаратов для лечения СД 2 типа нельзя назвать идеальным, так как для многих из них остается открытым вопрос безопасности или недостаточной эффективности. В связи с этим не прекращается научно-исследовательская работа в направлении разработки новых сахароснижающих средств, так как, чем больше препаратов в арсенале эндокринолога, тем больше возможностей для достижения контроля СД у разных категорий пациентов в разных клинических ситуациях при соблюдении основного принципа врачевания – *primum non nocere* (прежде всего не навреди). Именно поэтому выведение на украинский рынок нового сахароснижающего препарата – Онглиза (саксаглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – вызвало большой интерес со стороны практикующих врачей нашей страны.



Более двухсот шестидесяти эндокринологов из разных регионов Украины собрались 4-5 сентября на диабетологическом симпозиуме «Устраняя преграды в лечении СД 2 типа», на котором состоялась презентация препарата Онглиза. В рамках симпозиума ведущие специалисты Украины и России рассказывали о возможностях применения саксаглиптина при СД 2 типа.

Открыл симпозиум президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько. Он рассказал о текущем состоянии проблемы СД в Украине и о возможностях применения Онглизы в лечении этого заболевания.

Профессор отметил, что заболеваемость СД, как и частота осложнений этого заболевания, продолжают стремительно расти в мире и в нашей стране. Каждые 10 секунд СД забирает одну человеческую жизнь. При этом в Украине до сих пор нерешенными остаются такие проблемы, как гиподиагностика СД 2 типа и его осложнений и несовершенная организация оказания медицинской помощи этой категории больных.

Н.Д. Тронько акцентировал внимание участников симпозиума на том, что нормализация показателей гликемии и прежде всего гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) является одной из основных задач в лечении СД 2 типа. Снижение уровня HbA_{1c} всего на 1% позволяет на 37% сократить риск микроангиопатий, на 43% – поражения периферических сосудов, на 14% – инфаркта миокарда, на 21% – смертность, связанную с СД, что было показано в исследовании UKPDS.

Назначение Онглизы обеспечивает разносторонний гликемический контроль (снижение HbA_{1c}, пре- и постпрандиальной гликемии). При этом терапия Онглизой не ассоциируется с повышением риска гипогликемических состояний и увеличением массы тела пациентов.

Онглиза назначается в дозе 5 мг всего один раз в сутки, независимо от приема пищи, что очень удобно для пациентов и повышает их приверженность лечению. Не требуется коррекция дозы препарата при печеночной недостаточности любой степени тяжести, как и при легкой степени почечной недостаточности.



Глава представительства «АстраЗенека ЮК Лимитед» в Украине Стефан Вокстром рассказал о работе компании в области диабетологии и оказания помощи пациентам с СД.

В настоящее время «АстраЗенека» является глобальной инновационной биофармацевтической компанией, которая наряду с другими направлениями деятельности особое внимание уделяет исследованиям в области диабетологии. Штат компании сегодня включает более 62 тыс. человек в 100 странах мира, из которых 11 тыс. работают в департаменте исследований и разработки новых препаратов. С. Вокстром подчеркнул, что одна из важных задач в лечении больных СД 2 типа – эффективное снижение уровня HbA_{1c}

с минимальным риском возникновения гипогликемий, увеличения массы тела и других нежелательных явлений. При этом хотелось бы, чтобы назначаемый сахароснижающий препарат мог замедлять или предупреждать прогрессирование заболевания, важным является возможность перорального приема препарата, что позволяет длительно сохранять приверженность пациентов к лечению.

Один из инновационных препаратов для лечения СД 2 типа, отвечающий изложенным выше критериям, в настоящее время выводит на украинский рынок компания «АстраЗенека». Это новый ингибитор ДПП-4 Онглиза (саксаглиптин). Одновременно с этим компания, придерживаясь принципа социально ответственного ведения бизнеса, предоставляет украинским пациентам уникальную возможность бесплатного контроля уровня HbA_{1c} в рамках программы «Изумрудная карта».



С докладом «Наука об инкретинах. Клиническое применение саксаглиптина» выступил известный российский ученый, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии РМАПО, доктор медицинских наук, профессор Александр Сергеевич Аметов.

Профессор отметил, что с каждым годом появляется все больше данных в пользу того, что не только инсулинорезистентность периферических тканей и дефицит секреции инсулина приводят к развитию гипергликемии. Немаловажную роль в этом также играют усиление секреции глюкагона, повышение продукции глюкозы печенью, усиление реабсорбции глюкозы в кишечнике, дисбаланс нейротрансмиттеров и уменьшение инкретинового эффекта. Именно роли инкретинов (гормоны, которые продуцируются в кишечнике после приема пищи и стимулируют секрецию инсулина) в регуляции углеводного обмена и возможностям воздействия на это звено патогенеза СД 2 типа и был посвящен его доклад.

Кишечник является не только органом пищеварения, подчеркнул А.С. Аметов, но и важным эндокринным органом, клетки которого синтезируют более 20 различных гормонов. Некоторые из них (глицентин, глюкагоноподобный полипептид (ГПП)-1, ГПП-2, оксинтомодулин, глюкозозависимый инсулинотропный, или гастроингибирующий, полипептид (ГИП) и др.) наряду с инсулином, который секретируют β-клетки поджелудочной железы (ПЖ), и глюкагоном, который продуцируется α-клетками ПЖ, принимают участие в регуляции углеводного обмена.

Более углубленному изучению роли инкретинов (ГПП-1, ГИП) в регуляции углеводного обмена способствовали результаты экспериментальных исследований, показавших, что после перорального приема глюкозы уровень инсулина повышается в большей степени, чем после внутривенного введения.

Натощак уровни ГИП и ГПП-1 низкие и быстро повышаются после приема пищи, что сопровождается высвобождением инсулина и амилина и подавлением секреции глюкагона. Установлено, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа постпрандиальный уровень ГПП-1 значительно ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

В результате этого отмечается целый ряд негативных эффектов на β-клетки ПЖ (подавление их неогенеза, пролиферации, активация апоптоза с последующим уменьшением количества клеток, снижение их функции, то есть продукции и секреции инсулина), вследствие чего нарушается постпрандиальный инсулиновый ответ. Перечисленные факторы также приводят к усилению секреции глюкагона и продукции глюкозы в печени. Все это усугубляет хроническую гипергликемию.

Биологически активные формы ГИП и ГПП-1 являются короткоживущими (период полувыведения 2-7 минут). ГПП-1, например, очень быстро разрушается ферментом ДПП-4, поэтому его широкое применение в клинической практике невозможно.

Влиять на это звено патогенеза СД 2 типа, то есть усилить инкретиновый эффект, позволяют два класса сахароснижающих препаратов – ингибиторы ДПП-4 (предотвращают разрушение эндогенных инкретинов) и резистентные к ДПП-4 аналоги ГПП-1 (активируют рецепторы ГПП-1). Основными преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед аналогами ГПП-1 являются: возможность перорального применения, обеспечение физиологического уровня ГПП-1, отсутствие тошноты/рвоты.



Онглиза – один из представителей класса ингибиторов ДПП-4, который можно применять перорально всего один раз в сутки в дозе 5 мг, в любое время, независимо от приема пищи. Он характеризуется высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи; предсказуемыми и сопоставимыми у здоровых лиц и пациентов с СД 2 типа фармакокинетическими параметрами, которые к тому же практически не зависят от пола, массы тела, возраста, функции печени и не изменяются при легком нарушении функции почек (при среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточности дозу необходимо уменьшить вдвое – до 2,5 мг 1 раз/сут); минимальной аккумуляцией при однократном приеме в сутки; высокой селективностью в отношении ДПП-4 (существенно не влияет на другие протеазы).

Препарат Онглиза показан для лечения СД 2 типа в качестве монотерапии, а также в комбинации с метформинном, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами. Онглиза может быть добавлена к метформину при недостаточной эффективности последнего, либо же эти препараты могут быть назначены сразу в комбинации при выявлении СД 2 типа у ранее не получавшего антидиабетические препараты

Продолжение на стр. 8.

Устраняя преграды в лечении СД 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 7.

пациента. Возможность применения Онглизы в комбинации с препаратами инсулина в настоящее время изучается.

Эффективность и безопасность Онглизы были подтверждены в ряде клинических испытаний с общим количеством участников более 5 тыс. и длительностью до 102 недель. В этих исследованиях добавление препарата Онглиза в дозе 5 мг 1 раз/сут к метформину, производным сульфонилмочевины или глитазонам обеспечивало клинически значимое и достоверное снижение HbA_{1c}, пре- и постпрандиальной гликемии, а также достижение контроля СД 2 типа у большего количества пациентов по сравнению с добавлением плацебо. Также была доказана эффективность саксаглиптина в виде монотерапии.



При достаточно высокой эффективности терапия Онглизой не сопровождалась увеличением массы тела пациентов и характеризовалась низкой частотой развития гипогликемических состояний. В целом частота нежелательных реакций, в том числе серьезных, при применении саксаглиптина была сопоставима с таковой при использовании плацебо. Этот препарат не обладает кардиотоксическим действием, что было установлено в экспериментальных и подтверждено в клинических исследованиях. Более того, имеются данные в пользу наличия у саксаглиптина кардиопротективного и других плейотропных эффектов. Не были выявлены какие-либо клинически значимые взаимодействия саксаглиптина с другими препаратами, в том числе с другими сахароснижающими средствами.



Инсулинотоксичности, сердечно-сосудистому риску при СД 2 типа и возможным путям решения этой проблемы было посвящено выступление заведующего отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Вадима Валерьевича Корпачева.

Он обратил внимание участников симпозиума на то, что повреждающее действие на различные органы и ткани человеческого организма при СД 2 типа оказывает не только гипергликемия, но и гиперинсулинемия, которая возникает значительно раньше (на 10-15 лет) в ответ на инсулинорезистентность.

Установлено, что хроническая гиперинсулинемия обладает:

- кардиотоксичностью (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, дислипидемия);
- гепатотоксичностью (стеатогепатоз);
- митогенностью;
- тератогенностью (повышение массы тела новорожденного);
- нейротоксичностью (болезнь Альцгеймера, невриты);
- репродуктивной токсичностью (поликистоз яичников, гипогонадизм).

При фармакотерапии СД 2 типа компенсация гипергликемии зачастую достигается за счет гиперинсулинемии, которая, как отмечалось выше, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний и преждевременной смерти. Особенно это касается

применения глибенкламида (в виде монотерапии и в комбинации с метформинем), розиглитазона и инсулинотерапии. Учитывая митогенное действие инсулина, перед началом инсулинотерапии целесообразно проведение полного обследования пациента с целью выявления онкопатологии на ранних стадиях (как это принято при назначении заместительной терапии половыми гормонами), так как инсулин может вызвать ускорение роста опухоли.

Если раньше основной целью терапии СД 2 типа считали нормализацию гликемии, в частности HbA_{1c}, то сегодня в фокусе внимания ученых и клиницистов – продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием. В свою очередь, долгосрочные эффекты сахароснижающих средств на сердечно-сосудистую систему и, следовательно, продолжительность жизни больных становятся одним из ключевых критериев оценки их эффективности и безопасности.

Так как гиперинсулинемия является одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа, подбирая схему лечения, необходимо стремиться к соблюдению баланса между уровнями гликемии и инсулинемии. Контролировать уровень инсулинемии позволяет применение инсулиносенситайзеров (метформин, пиоглитазон), глюкозосенситайзеров (гликлазид) и ингибиторов ДПП-4, например Онглизы. Применение ингибиторов ДПП-4 целесообразно, потому что ГПП-1, разрушение которого замедляют ингибиторы ДПП-4, способствует повышению секреции инсулина пропорционально уровню гликемии, то есть не вызывает гиперинсулинемии. Этот факт подтверждают низкая частота гипогликемий и отсутствие увеличения массы тела при лечении ингибиторами ДПП-4.



Метаанализ 8 исследований по изучению эффективности и безопасности саксаглиптина (n=3356) показал, что применение саксаглиптина не ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (R. Frederich et al., 2010).



С докладом «Диабетология-2010. Что достигнуто? Нерешенные проблемы» выступил ведущий специалист в области диабетологии нашей страны, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

Он подчеркнул, что гипергликемия – это не только основной симптом СД и лабораторный феномен, который позволяет диагностировать это заболевание, но и прежде всего патогенетический фактор развития сосудистых и неврологических осложнений диабета и фактор, определяющий формирование феномена глюкозотоксичности. В многочисленных исследованиях показано, что повышение уровня HbA_{1c} четко коррелирует с увеличением частоты микро- и макрососудистых осложнений и ростом смертности.

В настоящее время доказано, что снижение уровня гликемии, поддержание адекватного метаболического контроля не только устраняют симптомы СД (которых у многих пациентов с СД 2 типа нет), но, что самое главное, приводит к уменьшению глюкозной интоксикации, снижению риска развития и прогрессирования осложнений СД, а также к замедлению прогрессирования самого заболевания

(так как устраняется токсическое действие гипергликемии на β-клетки ПЖ).

Однако не стоит забывать, что СД 2 типа – это все же неуклонно прогрессирующее заболевание, и в настоящее время не существует реальных возможностей для того, чтобы остановить ухудшение функции β-клеток. В связи с этим с течением времени мы наблюдаем утрату компенсации заболевания у всех больных СД 2 типа независимо от того, какая сахароснижающая терапия применяется.

Прогрессирующий характер течения СД 2 типа требует постоянной интенсификации терапии. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых сахароснижающих препаратов с совершенно другими механизмами действия, которые позволили бы еще на некоторое время продлить период компенсации СД до назначения заместительной инсулинотерапии.



В течение продолжительного времени в нашем арсенале не появлялись новые сахароснижающие средства, поэтому с большим энтузиазмом в 90-е годы эндокринологами всего мира были приняты глитазоны. Но, к сожалению, эти препараты не оправдали возложенные на них надежды.

Не так давно на фармацевтическом рынке появились сахароснижающие препараты еще одного нового класса с принципиально новым и, что очень важно, глюкозозависимым механизмом действия. Речь идет об инкретинах. Накопленная к настоящему времени доказательная база свидетельствует о достаточно высокой эффективности и безопасности, а также хорошей переносимости инкретинных, и прежде всего ингибиторов ДПП-4, для которых в отличие от агонистов ГПП-1 не характерны такие побочные эффекты, как тошнота, рвота и диарея.

Профессор Б.Н. Маньковский отметил, что действие ингибиторов ДПП-4 не ограничивается только сахароснижающим эффектом. Имеющиеся сегодня экспериментальные данные указывают на то, что эти препараты способны предотвращать прогрессирующее разрушение β-клеток при СД (за счет угнетения апоптоза) и даже способствовать увеличению их количества (неогенезу). Возможно, в ближайшем будущем мы будем рассматривать ингибиторы ДПП-4 не только как сахароснижающие препараты, но и как средства, модифицирующие течение СД 2 типа.

Продакт-менеджер компании «АстраЗенека» Андрей Баев и медицинский директор «Синево», кандидат медицинских наук Оксана Владиславовна Небыльцова презентовали совместную социальную программу лаборатории «Синево» и компании «АстраЗенека» «Изумрудная карта».

Программа лояльности для пациентов с СД 2 типа «Изумрудная карта» в первую очередь направлена на повышение уровня осведомленности больных о степени компенсации заболевания у каждого из них. Среди задач программы также следует выделить повышение социальной ответственности пациентов с СД 2 типа за состояние своего здоровья, а также частичную компенсацию затрат больных на лабораторное обследование. Так, согласно программе «Изумрудная карта» с 27 сентября 2010 по 26 марта 2011 года каждый пациент, который приобрел хотя бы одну упаковку препарата Онглиза в любой аптеке любого региона Украины, получает возможность бесплатного определения уровня HbA_{1c} в крови в одной из лабораторий сети «Синево». Для этого пациенту необходимо предоставить в лабораторию буклет программы вместе с кассовым чеком из аптеки, подтверждающим покупку препарата Онглиза.

Подготовила **Наталья Мищенко**
Фото автора