

# Возможности ингибиторов ДПП-4 в современной терапии сахарного диабета 2 типа: рекомендации специалистов

**11 марта фармацевтическая компания Merck, Sharp & Dohme Idea Inc. (MSD) провела информационную сессию, посвященную вопросам применения относительно нового класса препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа – глиптинов. Своим видением возможностей контроля гликемии, предоставляемых применением указанных препаратов, поделились ведущие эндокринологи Украины.**

Со вступительным докладом, посвященным актуальным вопросам диабетологии, выступил президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.



– Ежегодно СД диагностируется у 7 млн жителей планеты, то есть каждые 10 секунд число больных увеличивается на 2 человека. При этом в среднем за год в мире от СД умирают около 3 млн человек. Кроме того, на сегодняшний день как в Украине,

так и во всем мире наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости и распространенности СД, что вызвано как успехами в своевременной диагностике данного заболевания, так и непосредственно увеличением количества пациентов с нарушением углеводного обмена.

При оценке прямых медицинских затрат, связанных с лечением пациентов с СД 2 типа в 8 европейских странах (Бельгии, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции, Великобритании), было выявлено, что общие расходы на лечение более чем 10 млн больных составили 29 млн евро (5% бюджета здравоохранения в каждой из перечисленных стран). Затраты здравоохранения на 1 пациента с СД 2 типа в среднем более чем в 1,5 раза выше, чем на 1 пациента без данной патологии. Наибольшее количество средств расходуются на стационарное обеспечение больных. При этом на лечение пациента с одним осложнением СД требуется вдвое большее финансирование, чем на терапию указанного заболевания, протекающего без осложнений. Наличие нескольких осложнений (микро- и макроангиопатии, полинейропатии) увеличивает затраты на обеспечение больного в 3,5 раза. Пероральные сахароснижающие препараты, которые являются первой линией терапии пациентов с СД 2 типа, составляют всего 2,7% общих затрат. Таким образом, профилактика осложнений СД путем адекватного контроля гликемии гораздо дешевле лечения осложнений данного заболевания.

Для успешности сахароснижающей терапии наиболее важными являются контроль гликемии, максимальное сохранение функции β-клеток и контроль массы тела пациентов. Дисфункция β-клеток при этом является основной проблемой прогрессирования СД 2 типа. К моменту установления данного диагноза их функция уже снижена на 50%, а через 9 лет после дебюта заболевания в связи с гибелью островков Лангерганса поджелудочной железы только 25% больных, получающих монотерапию сахароснижающими препаратами, удается сохранять удовлетворительный контроль гликемии.

Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Наиболее значимыми среди них являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП). Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона

и способствуют увеличению общей массы β-клеток (в моделях in vitro). Оба гормона инактивируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

При СД 2 типа активность инкретинов снижена. Препарат ситаглиптин (Янувия) является ингибитором ДПП-4 и, соответственно, способствует увеличению концентрации активных инкретинов, а также усилению и пролонгированию действия этих гормонов.

Комбинация ситаглиптина и метформина комплементарно действует на три основных звена патогенеза СД 2 типа. Ситаглиптин улучшает функцию β-клеток, повышает уровень инсулина; опосредованно снижает избыточную продукцию глюкозы печенью, подавляя секрецию глюкагона α-клетками; повышает концентрацию активного ГПП-1 путем ингибирования ДПП-4. Метформин же действует как инсулиновый сенситайзер, значительно снижает избыточную продукцию глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличивает уровень общего ГПП-1.

Клинические исследования показывают, что совместный прием ситаглиптина и метформина приводит к более высоким уровням ГПП-1, чем действие каждого из этих препаратов в отдельности. Более того, эффект от совместного приема метформина и ситаглиптина на пре- и постпрандиальный уровни ГПП-1 является более выраженным, чем сумма эффектов при применении этих препаратов в монотерапии.

**Заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків** остановился на предпосылках к появлению глиптинов и возможностях ранней комбинированной терапии в поддержании нормогликемии.



– Данные литературы, а также результаты огромного количества проведенных исследований позволили утверждать, что принятые до недавнего времени подходы к лечению СД 2 типа не оказывают достаточного эффективного воздействия на прогрессирование и исход заболевания. Так, исследования ACCORD и VADT продемонстрировали, что интенсивная терапия, повышающая риск гипогликемий, не только не улучшает прогноз, но и может повысить риск смерти у больного с СД 2 типа.

Большинство пероральных препаратов не способны воздействовать на все три звена патогенеза развития СД 2 типа. Усиление же воздействия на один или два фактора не решает проблему в целом и лишь отягощает прогноз. В связи с множественностью звеньев патогенеза комбинированная терапия 2-3 препаратами с различными механизмами действия представляется более логичным подходом к управлению СД 2 типа. Как уже было отмечено, именно комбинация метформина и ингибиторов ДПП-4 воздействует на все звенья патогенеза СД 2 типа. В этом заключается основная клиническая значимость нового класса препаратов.

В комбинации можно использовать меньшую дозу каждого препарата, что

снижает количество нежелательных явлений по сравнению с таковыми при титрации препарата до максимальной дозы. Кроме того, использование сочетания ингибитора ДПП-4 и метформина для пациента не сопряжено с риском увеличения массы тела и развития гипогликемий и не приводит к отекам, анемии и нарушению сердечного ритма. Правильно подобранная комбинированная терапия поможет больным достичь целевых уровней лечения без выраженных побочных эффектов.

В настоящее время количество пациентов с СД 2 типа, которые достигли целевых значений гликемии, далеко от оптимального. Данные Национального исследования здоровья и питания США NHANES показали, что более чем у 50% взрослых (старше 20 лет) пациентов с относительно длительной историей СД уровень HbA<sub>1c</sub> превышал целевое значение 7%. Имеющаяся система назначения препаратов может характеризоваться не как «лечение до успеха», а скорее как «лечение до неудачи».

Таким образом, для того чтобы достичь большей длительности периода жизни с целевыми уровнями гликемии при СД 2 типа, требуется новая, проактивная парадигма терапевтического подхода. Анализ различных стратегий лечения позволяет предположить, что за счет протективного влияния на инсулинпродуцирующую функцию β-клеток раннее начало комбинированной терапии Янувией и метформином позволит существенно замедлить прогрессирование СД 2 типа.

Янувия в комбинации с метформином обеспечивает такой же контроль показателей гликемии, как и производные сульфонилмочевины. Так, ситаглиптин в дозе 100 мг/сут в комбинации с метформином был сопоставим по эффективности с комбинацией препарата сульфонилмочевины (глипизид) и метформина по снижению HbA<sub>1c</sub> (M.A. Nauck et al., 2007). Оценка стабильности эффекта лечения с 24-й по 52-ю неделю показала, что коэффициент стабильности (КС) был ниже для ситаглиптина с метформином (0,008%/нед), чем для сульфонилмочевины (глипизид) с метформином (0,011%/нед). Это говорит о том, что терапия ситаглиптином 100 мг/сут с метформином давала более стойкое снижение HbA<sub>1c</sub> (разница КС между группами составила 0,003%). При этом комбинированное применение ситаглиптина с метформином способствует снижению массы тела и вызывает меньшую частоту гипогликемий за счет действия как на инсулин, так и на глюкагон.

**Научный сотрудник отдела профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, кандидат медицинских наук Константин Александрович Зуев** рассказал об основных преимуществах ситаглиптина перед другими сахароснижающими препаратами, в частности производными сульфонилмочевины, в лечении СД 2 типа.

– Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 52 нед, в котором сравнивали применение ситаглиптина и глипизид у пациентов с СД 2 типа с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии метформином (M.A. Nauck et al., 2007), показало, что Янувия не только не уступает препаратам сульфонилмочевины по эффективности, но и обеспечивает снижение массы тела у пациентов (разница между группами составила 2,5 кг; p<0,001), а также значительно реже вызывает гипогликемию (5 против 32% в группе глипизид, p<0,001).

Преимуществами ингибиторов ДПП-4 перед препаратами сульфонилмочевины также являются отсутствие стимуляции секреции инсулина при нормальном уровне глюкозы



крови, повышение гиперплазии и гипертрофии β-клеток поджелудочной железы, подавление секреции глюкагона, снижение гиперплазии и гипертрофии α-клеток поджелудочной железы. Кроме того, глиптины не повышают аппетит.

**Заведующий эндокринологическим отделением Областной клинической больницы г. Харькова, кандидат медицинских наук Иван Иванович Смирнов** поделился опытом применения препарата Янувия у пациентов с СД 2 типа.



– Идеальным кандидатом для назначения ингибиторов ДПП-4 является пациент с избыточной массой тела, поскольку в данном случае присутствует инсулинорезистентность, которую можно снизить за счет воздействия глиптинов на

синтез глюкагона. Так, у пациентки 56 лет с ИМТ 28,7 кг/м<sup>2</sup> и впервые выявленным СД 2 типа назначение 100 мг/сут ситаглиптина в дополнение к 2550 мг/сут метформина позволило добиться компенсации СД с уровнем HbA<sub>1c</sub> 7,1%. В то же время применение данной комбинации препаратов у пациентки с массой тела, близкой к идеальной (ИМТ 24,4 кг/м<sup>2</sup>), также дало значительный положительный эффект (уровень HbA<sub>1c</sub> достиг 6,8%).

**Принимая во внимание, что практикующие эндокринологи диагностируют СД 2 типа, как правило, уже при высоких показателях HbA<sub>1c</sub>, Янувия в комбинации с метформином может стать препаратом выбора для стартовой сахароснижающей терапии у пациентов с HbA<sub>1c</sub> выше 7%.**

Также Янувию можно рекомендовать пациентам с длительным течением СД 2 типа, у которых не достигнут контроль гликемии с помощью терапии метформином в средних дозах. Так, пациентка 62 лет с ИМТ 34,5 кг/м<sup>2</sup> в течение длительного времени принимала гликлазид 60 мг/сут, на фоне которого уровень HbA<sub>1c</sub> составлял 9%. Замена этого препарата сульфонилмочевины на метформин в дозе 1000-3000 мг/сут не сопровождалась заметным положительным эффектом – уровень HbA<sub>1c</sub> снизился лишь на 0,2%; тогда как применение комбинации метформина и ситаглиптина позволило существенно улучшить компенсацию СД и достичь уровня HbA<sub>1c</sub> 7,8%, который хоть и не является идеальным, но демонстрирует положительную тенденцию.

Похожая ситуация наблюдалась у пациента 49 лет с ИМТ 32,5 кг/м<sup>2</sup>. На фоне применения комбинации метформина 3000 мг/сут с глимепиридом 1-6 мг/сут уровень HbA<sub>1c</sub> достигал 13,8%, в то время как после добавления к этой схеме ситаглиптина 1000 мг/сут он снизился до 8,8%.

Опыт применения Янувии показывает, что назначение этого препарата пациентам с избыточной массой тела позволяет снизить уровень HbA<sub>1c</sub> в среднем на 1,8%, а больным с ИМТ, близким к идеальному, – на 1,4%.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**

