

# ПАЦИЕНТЫ ВЫСОКОГО РИСКА: ОТ ВЫСОКОЙ ТЕОРИИ

24 ноября 2009 года в здании Российской Академии наук в рамках Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» состоялся симпозиум «Пациенты высокого риска: от высокой теории к реальной клинической практике», организованный компанией MSD.



Председательствовала на симпозиуме профессор, доктор медицинских наук, директор Института диабета ЭНЦ Росмедтехнологий М.В. Шестакова. С докладами выступили профессор Г.Р. Галстян (ЭНЦ Росмедтехнологий), профессор И.Е. Чазова (ФГУ РК НПК Росмедтехнологий), профессор А.В. Сусеков (ФГУ РК НПК Росмедтехнологий).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ

В октябре 2009 г. Международная диабетическая федерация обнародовала новые данные по количеству больных сахарным диабетом – 285 млн человек. Должен сказать, что

это как минимум на 35 млн больше, чем предполагалось 15 лет назад. И у этой колоссальной «диабетической армии» есть огромный резерв из числа лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – 344 млн человек. И если говорить об ожиданиях, то к 2030 году количество больных сахарным диабетом, с учетом того прироста, который произошел за последние несколько лет, составит уже 438 млн больных, а лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – 472 млн. В России благодаря действующему Регистру по сахарному диабету мы знаем количество зарегистрированных пациентов (таблица 1). И каждый год эта цифра обновляется.

В мире действуют разные стандарты по лечению больных сахарным диабетом. Очень профессиональные и научно обоснованные рекомендации дают Американская и Канадская диабетические ассоциации, Европейская ассоциация по изучению диабета. Алгоритм достижения биохимического контроля уровня HbA1c опубликован Американской ассоциацией клини-

ческих эндокринологов буквально 2 недели назад, словно специально к нашему конгрессу и этому симпозиуму. Чуть подробнее на этом документе я остановлюсь позже. В нашей стране также выходят очень полезные документы. В 2009 г. был подготовлен и издан 4-й выпуск «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова и М.В. Шестаковой, обновленный и переработанный с учетом замечаний весьма авторитетных экспертов.

Сегодня мы имеем очень серьезные и веские основания говорить о том, что интенсификация лечения при СД 2 типа имеет преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков и летальности. Это было показано в целом ряде исследований. Но не все так просто. Например, в известном исследовании ACCORD было установлено некоторое повышение летальности, и мы не можем от этого «отмахнуться». Есть, по крайней мере, три гипотезы, объясняющие повышение смертности в группе интенсивного



**Г.Р. Галстян**, д.м.н., профессор, Эндокринологический научный центр, Москва

**Таблица 1. Распространенность сахарного диабета в России**

Возрастные группы	СД 1 типа	СД 2 типа	Всего
Дети	18028	438	18466
Подростки	9547	226	9773
Взрослые	266197	2735111	3001308
Итого	293772	2735775	3029547

Примечание: на 1 января 2009 г. население России составляло 141903979 чел., из них зарегистрировано 3029547 больных СД

# К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

лечения СД. Первая гипотеза объясняет, что фатальные сердечно-сосудистые явления связаны с развитием гипогликемии. Вторая гипотеза связывает увеличение смертности с неконтролируемыми лекарственными взаимодействиями. Согласно третьей гипотезе, повышение летальности может быть ассоциировано с прибавкой массы тела, особенно свыше 10 кг. Разбирая первую гипотезу, мы обнаруживаем, что в трех исследо-

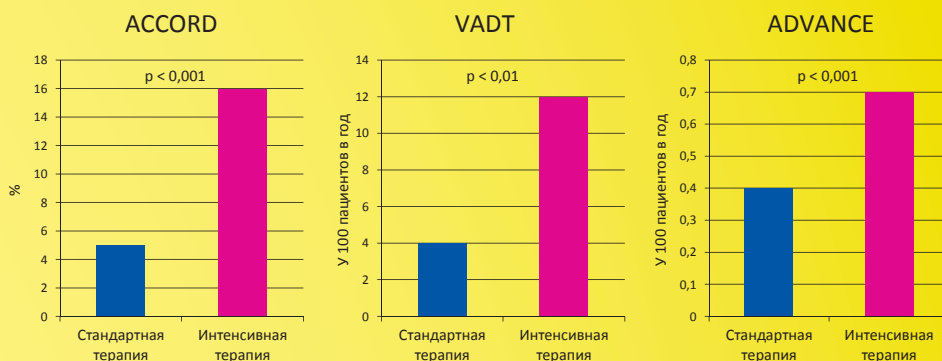


Рисунок 1. Частота тяжелых гипогликемических эпизодов в исследованиях ACCORD, VADT, ADVANCE

## ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

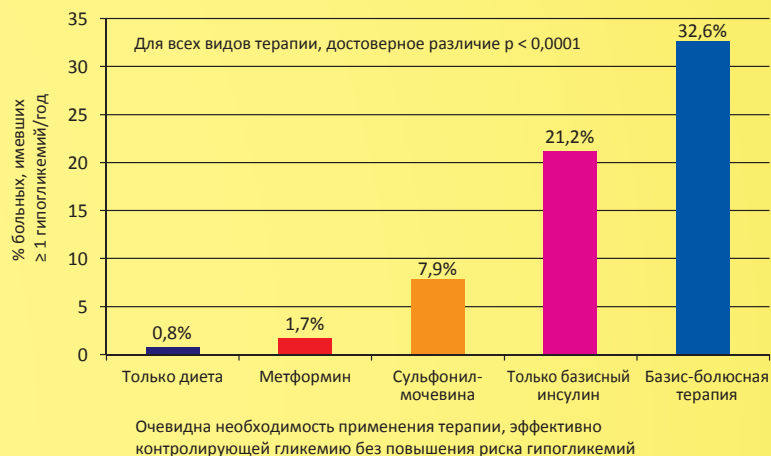


Рисунок 2. Риск гипогликемий при интенсификации лечения СД 2 типа (UKPDS, Wright A. et al., 2006)

ваниях (ACCORD, VADT, ADVANCE) было отмечено увеличение частоты тяжелых эпизодов гипогликемии в группе интенсивного лечения по сравнению со стандартной (рисунки 1, 2), и не на несколько процентов, а в несколько раз!

Вторая гипотеза также достаточно обоснованна, если учесть, что 70% больных СД не на инсулине и 60% больных СД на инсулине получали 3 и более сахароснижающих препаратов. И почти 28% больных, участвовавших в исследовании ACCORD, имели прибавку в весе более чем на 10 кг при интенсификации лечения, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель в 2 раза ниже – 14,1%. Неплохой довод в пользу третьей гипотезы. Из традиционных, «стан-

дартных» сахароснижающих препаратов только метформин и бигуаниды не приводят к увеличению массы тела. Недавно к ним присоединился препарат нового класса, о котором я скажу чуть позже.

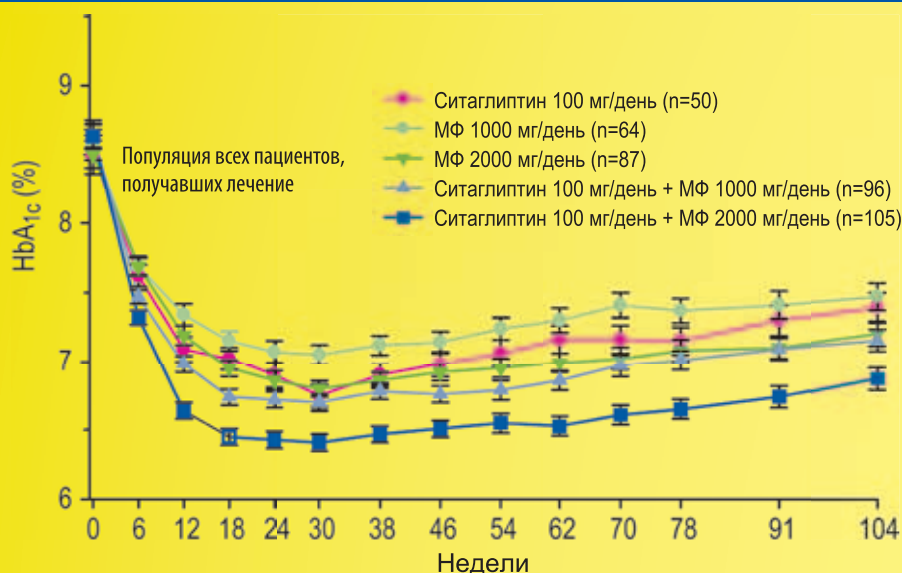
Остановимся на результатах знаменитого исследования UKPDS. Его первая часть проходила с 1977 г. по 1997 г., а вторая часть – с 1997 г. по 2007 г. и заключалась в том, что больные со стандартной терапией были переведены на интенсивный режим терапии и оценивались сердечно-сосудистые исходы и общая летальность. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 17 лет (от 16 до 30 лет). Совершенно потрясающей является такая цифра: 40% больных умерли за время наблюдений. Это лишний

раз свидетельствует о том, что СД 2 типа является очень опасным заболеванием. Исследование показало, что лучший гликемический контроль достигается на интенсивной терапии. В группе интенсивной терапии на 15% ниже частота инфарктов миокарда и на 13% ниже общая летальность.

Если проанализировать результаты всех упомянутых мною исследований, можно сделать следующие выводы. Пациенты, получившие наибольшее преимущество от интенсивного контроля гликемии, имели более низкий исходный уровень HbA1c и меньшую длительность СД в анамнезе, и у них исходно не было сердечно-сосудистых заболеваний. И еще один, пожалуй, самый важный с практической точки зрения вывод: для большинства пациентов интенсификация контроля гликемии была предпринята слишком поздно! Поэтому наша задача – как можно раньше обнаружить диабет, в течение нескольких месяцев достичь идеальной компенсации и дальше поддерживать достигнутый уровень на протяжении длительного времени. Мы с вами не идеалисты, знаем, что в реальной клинической практике не всегда это возможно. По крайней мере, это то, к чему мы должны стремиться.

Далее рассмотрим самые свежие, вышедшие в октябре 2009 г., рекомендации Консенсуса ААСЕ/АСЕ. Там предлагаются следующие приоритеты при выборе терапии СД 2





Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

**Рисунок 2. Снижение среднего уровня HbA1c у пациентов, получавших различные виды стартовой терапии на протяжении 2-х лет**

типа:

- минимизация риска гипогликемии;
- выбор терапии с учетом меньшей вероятности прибавки массы тела;
- включение инкретин-направленной терапии;
- выбор терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c и с учетом потенциала снижения HbA1c;
- учет полной стоимости ведения пациента с сахарным диабетом, а не только стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов. Каждый приоритет очень важен, но сегодня я хотел бы заострить ваше внимание на третьем пункте – инкретин-направленной терапии. Посмотрим на алгоритм выбора терапии для пациентов с HbA1c 6,5-7,5% (рисунок 3).

Здесь в качестве монотерапии предлагаются на выбор всем нам хорошо известные метформин, ингибитор альфа-гликозидазы, тиазолидин-дион (ТЗД) (при метаболическом синдроме и неалкогольном жировом гепатозе).

И здесь же – четвертый препарат выбора – ингибитор ДПП-4. Далее, если в течение 2-3 месяцев не достигнут целевой уровень HbA1c, назначаются два препарата. Предпочтение отдается препаратам, имеющим низкий или минимальный риск развития гипогликемии. Американские коллеги рекомендуют в комбинации с метформинном или ТЗД использовать ИДПП-4. В чем же особенности этого сравнительно недавно вошедшего в практику класса препаратов? Ингибируя фермент ДПП-4, они высвобождают активные инкретины ГПП-1 и ГИП. Напомню, что это гормоны кишечника, которые помогают организму отвечать на повышенное содержание глюкозы. При СД 2 типа эффект инкретинов снижен, что приводит к снижению высвобождения инсулина бета-клетками и отсутствию подавления секреции глюкагона альфа-клетками, а в итоге – к неспособности регулировать уровень глюкозы. Следовательно, повышая содержание активных инкретинов,

ингибиторы ДПП-4 повышают секрецию инсулина глюкозозависимым путем и аналогичным путем подавляют секрецию глюкагона, что улучшает контроль содержания глюкозы. Причем уровень глюкозы снижается только когда это необходимо – такой «умный» механизм действия у этих препаратов. Первым зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 стал ситаглиптин (Янувия).

В таблице 2 сравниваются два класса инкретин-направленных препаратов: аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4.

Мы видим, что ИДПП-4 не уступает по сахароснижающему эффекту метформина, сульфонилмочевине и ТЗД. Что очень важно, ИДПП-4 не вызывают прибавку в весе. Также они обладают хорошей переносимостью и имеют низкий риск развития гипогликемии. К тому же удобен прием – один раз в день перорально. Ситаглиптин обеспечивает стабильный и длительный контроль гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с метформинном.

У нас есть все основания полагать, что преимущества в эффективности лечения ситаглиптином будут иметь пациенты на ранней стадии развития СД 2 типа, имеющие небольшой стаж заболевания.

В заключение отметим, что по данным Европейской ассоциации по изучению диабета (2008), общая частота сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших лечение ИДПП-4 (6063 больных СД 2 типа) ниже, чем в группе плацебо, соответственно 0,88% и 1,02% против 1,15% и 1,29%. Таким образом, ситаглиптин отвечает практически всем 5 минимальным требованиям к современным сахароснижающим препаратам, которые были в 2006 г. сформулированы комитетом экспертов EASD ADA.

**Таблица 2. Различия: инкретин-миметики и ДПП-4**

Критерии	Инкретин-миметики, аналоги ГПП-1	Ингибиторы ДПП-4
Механизм действия	Взаимодействие с рецепторами ГПП-1	Повышение уровня ГПП-1 и ГИП
Зависимость от эндогенной секреции инкретинов	Нет	Да
Сахароснижающий эффект	Более значимый, чем у Мет, ТЗД, СМ, и-ДПП-4	Сопоставим с Мет, ТЗД, СМ
Влияние на вес	Значимое снижение веса	Нейтральный эффект
Переносимость	Тошнота, рвота, меньше у препаратов длительного действия	Нет
Иммуногенность	Выше у эксенатида	Нет
Риск гипогликемии	Низкий	Низкий
Способ назначения	П/к инъекции 2 р./сут., 1 р./сут., 1 раз в неделю	Перорально

НОВЫЙ  
ПРЕПАРАТ

# ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

## Усиливает эффекты инкретинов.

## Улучшает физиологический контроль

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня  $HbA_{1C}$  в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия<sup>1-4</sup>
- Глюкозозависимый контроль в течение суток<sup>1</sup>
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии<sup>3</sup>
- В целом хорошая переносимость<sup>1</sup>

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформинем или глитазоном

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

#### Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638–2643. 3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194–205. 4. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632–2637.



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76. Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 01-10-JAN-08-RUCB-015(W-1232205)-JA (Reval 1)

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день   
**Янувия®**  
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.  
Улучшает физиологический контроль.