



Инкретиновая терапия: от патофизиологии сахарного диабета 2 типа к крупнейшим проспективным исследованиям XXI века

С 14 по 15 ноября 2014 г. в Санкт-Петербурге проходила работа Ежегодной школы эндокринологов. В рамках данного мероприятия были сделаны доклады, организованы интерактивные семинары, круглые столы, проведены клинические разборы, на которых обсуждались инновационные технологии в эндокринологии, оптимальные подходы к ведению больных с эндокринными нарушениями, в том числе с сахарным диабетом. Большой интерес вызвал симпозиум компании MSD. На симпозиуме ведущие российские эксперты определили место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, рассмотрели их преимущества перед другими классами пероральных сахароснижающих препаратов, на примере ситаглиптина показали их способность обеспечивать эффективный и долгосрочный контроль сахарного диабета 2 типа.



Профессор
А.С. Аметов

Сегодня в эндокринологии происходят большие изменения. По словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии Российской медицинской академии последип-

Вклад современных научных исследований в развитие клинической эндокринологии

ломного образования (РМАПО), заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Александра Сергеевича АМЕТОВА, огромную роль в этом сыграло признание того, что эндокринная, иммунная, нервная и другие системы организма представляют мощный комплекс, управляющий работой органов.

Успехи в клеточной, молекулярной биологии, генетике позволили объяснить многие механизмы развития эндокринных заболеваний, в частности сахарного диабета (СД). В настоящее время генетическая основа СД 1 и 2 типа не вызывает сомнений, причем генетические детерминанты при СД 2 типа носят еще более значимый характер, чем при

СД 1 типа. А дальше начинают работать факторы окружающей среды.

Наиболее изученными патогенетическими механизмами развития СД 2 типа являются инсулинорезистентность и изменение секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы. Островки состоят из альфа-, бета-, дельта-, ПП- и эпсилон-клеток с преобладанием вторых. Между альфа- и бета-клетками происходит постоянный обмен информацией.

Бета-клетки поджелудочной железы предназначены не просто для секреции инсулина, это еще и энергетический сенсор. Они способны реагировать на изменение уровня основных энерге-



Сателлитный симпозиум компании MSD

тических субстратов циркуляции крови: усилить секреторную активность с целью адаптации к возросшим потребностям организма в инсулине, в том числе на фоне инсулинорезистентности.

Нарушение работы бета-клеток происходит в первую очередь вследствие липотоксичности и глюкотоксичности.

Особую роль играют стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение функций ремоделирования островков Лангерганса, нарушение регуляции инкретиновых гормонов.

В последнее время появились работы, в которых бета-клетка рассматривается как белковая фабрика. Их авторы предполагают, что высокая секреторная активность, требующаяся от бета-клеток у больных с выраженной гипогликемией или ожирением, запускает окислительную реакцию, окислительный стресс, способствует неправильной за-

грузке целого ряда белков, что ведет к стимуляции апоптоза бета-клеток.

Не исключается также возможность перепрограммирования одного типа клеток островков в другой, например бета-клеток в альфа-клетки. Значит, вслед за регулированием гомеостаза глюкозы появляется необходимость нейтрализации глюкагона.

Так или иначе, но наряду с повышением уровня гликемии увеличивается количество альфа-клеток и уменьшается количество бета-клеток. Гипергликемия обратимо снижает секреторную функцию бета-клеток, значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секреции инсулина.

Профессор А.С. Аметов отметил, что объектом пристального внимания ученых сегодня является поверхность бета-клеток. Она состоит из белков разной структуры, взаимодействующих с молекулами окружающей среды.

Это мощная система приема и передачи информации, влияющая на эндокринную функцию бета-клеток. Именно поверхностным белкам приписывается важная роль в реализации адаптивного поведения бета-клеток в ответ на острые или хронические изменения окружающей среды. Специфическое истощение белков препятствует передаче информации в нужных количествах и в нужное время.

«Когда мы говорим о препаратах, действие которых основано на инкретиновом эффекте, мы полагаем, что они помогут восстановить нормальные функциональные отношения между альфа- и бета-клетками», – отметил профессор А.С. Аметов. В заключение докладчик порекомендовал коллегам преодолевать клиническую инерцию и применять современные научные достижения в реальной практике, ведь от этого зависит качество жизни больных СД.

Взгляд исследователя. Физиология и патофизиология инкретиновой системы

Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые в ответ на поступление глюкозы увеличивают секрецию инсулина. Основными игроками на этом поле являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). По словам научного сотрудника Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), к.м.н. Екатерины Алексеевны ШЕСТАКОВОЙ, активное изучение и внедрение в практику терапии, основанной на действии этих гормонов, изменило представление о ЖКТ, заставив рассматривать его как комплекс органов с активной эндокринной функцией. «Мы решили выяснить, могут ли дру-

гие представители семейства проглюкагона, помимо ГПП-1, участвовать в регуляции углеводного обмена», – пояснила докладчик.

Ген, кодирующий проглюкагон, состоит из нескольких функциональных частей, при его трансляции на первом этапе синтезируются глюкагон, ГПП-1, ГПП-2. Далее в ходе процессинга из глюкагона могут синтезироваться глицентин, оксинтомодулин, октапептид и мини-глюкагон¹. Таким образом, из одного предшественника – проглюкагона образуется несколько гормонов с различными функциями. Все ли они принимают участие в регуляции углеводного обмена?

Как мы знаем, трансляция гена проглюкагона в разных органах



К.м.н.
Е.А. Шестакова

происходит по разным путям. В альфа-клетках поджелудочной железы с помощью фермента прогормон-конвертазы 2 типа синтезируется глюкагон – известный антагонист инсулина. В клетках тонкой кишки из проглюкагона с помощью другого фермента –

¹ Bataille D., Dalle S. The forgotten members of the glucagon family // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 106. № 1. P. 1–10.



прогормон-конвертазы 1 типа синтезируется несколько веществ: ГПП-1 – стимулятор инсулина; ГПП-2 и глицентин, обладающие интестинотропным действием; оксинтомодулин, подавляющий аппетит.

Во многих исследованиях доказано, что ГПП-1 увеличивает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона. В то же время ГИП обладает разнонаправленным действием у больных СД и у здоровых лиц: у пациентов с диабетом ГИП увеличивает секрецию инсулина и не влияет на секрецию глюкагона, тогда как у здоровых лиц ГИП не влияет на уровень инсулина, а секрецию глюкагона даже увеличивает. Именно поэтому роль ГИП в контроле гликемии у пациентов с разным состоянием углеводного обмена не до конца ясна.

Еще один глюкагоноподобный пептид, а именно ГПП-2, обладает доказанным свойством стимулировать регенерацию эпителия тонкой кишки и по классическим представлениям никакого отношения к углеводному обмену не имеет. Однако данные литературы за последние десять лет свидетельствуют о том, что ГПП-2 на секрецию инсулина действительно не влияет, но может усиливать секрецию глюкагона.

Имеющиеся в литературе противоречия относительно роли гормонов инкретинового ряда у здоровых лиц и лиц с различными нарушениями углеводного обмена послужили поводом для проведения в ЭНЦ исследования по оценке секреции ряда гормонов ЖКТ (а именно ГПП-1, ГИП, ГПП-2) у лиц с высокими факторами риска развития СД 2 типа²,

такими как избыточная масса тела, пожилой возраст, семейный анамнез СД и др.

Были обследованы 127 пациентов в возрасте от 35 до 85 лет, в том числе проведен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). До включения в исследование никто из участников не принимал сахароснижающих препаратов.

В зависимости от показателей ПГТТ, индекса массы тела (ИМТ) и возраста участники были разделены на несколько групп.

Секреция инсулина, глюкагона и гормонов инкретинового ряда анализировалась в нулевой, 30-й (для оценки пиковой секреции гормонов) и 120-й точка ПГТТ. По результатам ПГТТ были выделены группа без нарушений углеводного обмена, группа предиабета (нарушена толерантность к глюкозе и/или выявлена гликемия натощак) и группа с впервые выявленным СД 2 типа. В группе без нарушений углеводного обмена после приема глюкозы отмечалось снижение секреции глюкагона, в группе с впервые выявленным СД 2 типа – увеличение. Тенденция к повышению секреции глюкагона наблюдалась и в группе с предиабетическими изменениями. Секреция ГПП-1 в группе больных СД 2 типа была минимальной, в то время как секреция ГПП-2 и ГИП – максимальной³.

Полученные результаты позволяют предположить, что ГПП-1, ГИП и ГПП-2 разнонаправленно действуют на углеводный обмен и противостоят друг другу в регуляции гомеостаза глюкозы.

Фактором, который в наибольшей степени влиял на увеличение секреции глюкагона, в нашем исследовании оказался

ГПП-2: чем выше уровень ГПП-2 натощак, тем более выраженной была секреция глюкагона в ответ на прием пищи. Следовательно, ГПП-2 является стимулятором секреции глюкагона и может быть потенциальной мишенью новых препаратов для лечения СД 2 типа.

Результаты исследования также продемонстрировали, что в группах пациентов, сформированных в зависимости от ИМТ, достоверно различаются уровни ГИП: у пациентов с максимальным ИМТ уровень ГИП был самым высоким. Это свидетельствует об участии ГИП в развитии ожирения.

Существуют предпосылки для изучения роли ГИП в жировом обмене. В частности, рецепторы к ГИП есть в жировой ткани⁴. Кроме того, вакцинация против ГИП предотвращает развитие ожирения у животных, а применение антагониста рецепторов к ГИП препятствует увеличению массы тела. Если эта теория подтвердится, возможен поиск препаратов, направленных против ГИП-ассоциированного ожирения.

Наконец, оценка секреции ГПП-1 в разных возрастных группах продемонстрировала тенденцию к снижению уровня ГПП-1 при увеличении возраста пациентов. По словам Е.А. Шестаковой, это, во-первых, объясняет, почему в старшей возрастной группе увеличивается количество больных СД 2 типа, во-вторых, подтверждает, что препараты, которые увеличивают секрецию ГПП-1, в частности ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), могут оказывать более выраженный эффект у пациентов пожилого возраста.

² Шестакова Е.А., Ильин А.В., Деев А.Д. и др. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2014. № 1. С. 32–35.

³ Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. 2014. № 10. С. 10–14.

⁴ Qi Q., Bray G.A., Hu F.B. et al. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. № 2. P. 506–513.



Сателлитный симпозиум компании MSD

**Взгляд эксперта. Современные рекомендации
по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Когда говорят о СД 2 типа, ни у кого не вызывает сомнений, что это масштабное, тяжелое, прогрессирующее заболевание, поражающее все большее количество людей, которым требуется своевременное лечение. Между тем реальность такова, что в стране довольно много недиагностированных пациентов, а также тех, кто не достигает целей терапии. Поэтому в своем втором выступлении профессор А.С. Аметов сделал акцент на персонализированном подходе к лечению больных СД 2 типа. Оптимальное лечение СД 2 типа означает терапию гипергликемии и дисметаболического синдрома. Для этого надо использовать сахароснижающие средства, которые не только снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), но и позволяют стабильно контролировать этот параметр, учитывая вариабельность гликемии даже в пределах одинаковых значений HbA1c. Приоритетом в выборе препаратов должны стать их эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемии, микроальбуминурии, хронического воспаления, атеротромботических факторов, показателей липидного спектра и др. По мнению профессора А.С. Аметова, выбрать наиболее правильный подход к управлению СД

2 типа специалисту помогают руководства, основанные на серьезной доказательной базе. Международные и национальные алгоритмы сахароснижающей терапии СД 2 типа регулярно обновляются в связи с получением новых результатов крупномасштабных исследований, меняющих представление о целевых значениях показателей и способах их достижения (как в связи с появлением новых групп сахароснижающих препаратов, так и в связи с появлением ограничений в отношении ранее используемых). Одним из наиболее признанных международных алгоритмов лечения СД 2 типа был Консенсус Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2009 г.⁵ Согласно документу существует два ряда терапии: с более доказанным и менее доказанным уровнем эффективности. Терапия первого ряда предполагает модификацию образа жизни плюс прием метформина, после трех месяцев при неэффективности лечения следует добавить препарат сульфонилмочевины или инсулин. Терапия второго ряда – дополнительно к модификации образа жизни

и метформину назначение пиоглитазона или агонистов ГПП-1. Однако некоторые положения Консенсуса оказались дискуссионными. По мнению оппонентов, представленный алгоритм не позволяет повысить качество лечения, учитывая многофакторную патофизиологию СД. В документе отсутствует персонализированный подход к лечению, не учитывается исходный контроль углеводного обмена, ограничен выбор сахароснижающей терапии в дебюте, не определено место препаратов инкретинового ряда и т.д. «Для себя я сделал вывод, что современным принципом стало новое чувство срочности», – констатировал докладчик. Руководство Всемирной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) было уже в большей степени ориентировано на пациента. В качестве первой линии терапии помимо изменения образа жизни предусматривалось назначение метформина или препарата сульфонилмочевины, в качестве второй линии – использование ингибиторов ДПП-4 как альтернативы давно существующим, проверенным методам контроля гликемии. В руководстве IDF нашли отражение такие положения, как лечение в соответствии с гликемическими показателями крови, стоимость и наличие препаратов, промежуточный результат с определением уровня HbA1c, учет нежелательных эффектов (гипогликемия, увеличение массы тела), клинические исходы и перспективы. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в 2011 г. предложил дифференцированный алгоритм инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, ранее не получавших медикаментозной терапии⁶.

Индивидуализация лечения является основополагающим вектором развития современной медицины, а в отношении СД это означает раннее, эффективное, безопасное и долгосрочное управление этим тяжелым заболеванием

⁵ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.

⁶ Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.

Эндокринология



В документе сформулированы принципы определения индивидуальных терапевтических целей, учитывающие имеющиеся осложнения, возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни и риск развития гипогликемий. «Алгоритм РАЭ сразу взял курс на индивидуализацию, эффективность, безопасность, которые, по мнению совета экспертов, являются гораздо более важными, чем более высокая стоимость препарата или длительность его использования в реальной практике», – уточнил профессор А.С. Аметов. Так, приоритет при выборе препарата для старта терапии должен быть отдан препаратам с минимальным риском развития гипогликемий. Именно

поэтому к препаратам первого ряда для старта терапии относятся метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1.

В 2013 г. был опубликован алгоритм гликемического контроля Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), в котором ингибиторы ДПП-4 стали занимать позицию, более близкую к метформину (в зависимости от уровня HbA1c), в составе монотерапии, а также и в комбинации с инсулином.

Подобная тенденция нашла отражение и в алгоритме по управлению СД 2 типа Латиноамериканской ассоциации диабета, в алгоритме сахароснижающей терапии для пожилых людей IDF за 2013 г.

В алгоритме IDF ингибиторы ДПП-4 занимают третью позицию после метформина и препаратов сульфонилмочевины в первой линии терапии, поскольку не только эффективны, но и имеют заметные преимущества в плане безопасного достижения гликемического контроля и хорошей переносимости пожилыми пациентами.

«Индивидуализация лечения является основополагающим вектором развития современной медицины, а в отношении СД это означает раннее, эффективное, безопасное и долгосрочное управление этим тяжелым заболеванием», – констатировал профессор А.С. Аметов в заключение.



Профессор
А.М. Мкртумян

Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, в настоящее время персонализированный подход, при котором препараты проходят испытание эмпирическим путем (методом проб и ошибок), может стать значимой стратегией для достижения терапевтических целей. А появление ингибиторов

Взгляд реалиста. Ингибиторы ДПП-4 – доказанная эффективность и дополнительные преимущества

ДПП-4 в арсенале врачей-эндокринологов можно рассматривать как инновационный этап в достижении надежного и долговременного контроля диабета.

В 2014 г. был опубликован мета-анализ, в котором сравниваются эффективность и безопасность ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины в качестве стартовой монотерапии при неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне терапии метформин⁷. В него был включен обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью от 18 до 104 недель. Общее количество пациентов с СД 2 типа (длительность заболевания – от двух до 15 лет) – 10 982. Одна половина участников принимала ингибиторы ДПП-4, вторая – препараты сульфонилмочевины второго и третьего поколения. Контрольные точки мета-анализа предусматривали оценку динамики уровня HbA1c и процента пациентов, достигших показателей HbA1c < 7%, динамики массы

тела, частоты эпизодов гипогликемии, нежелательных явлений (НЯ). В самом начале терапии ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали несколько меньший потенциал, нежели препараты сульфонилмочевины, однако при длительном приеме ингибиторы ДПП-4 снижали уровень HbA1c в той же степени, что и препараты сульфонилмочевины (0,105% в пользу последних). При этом ингибиторы ДПП-4 в отличие от препаратов сульфонилмочевины положительно влияли на динамику массы тела, снижали риск развития гипогликемии и НЯ, а также положительно влияли на функцию бета-клеток.

Результаты наблюдательного исследования HUROCRAS по оценке эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПС-СП) показали, что при добавлении к монотерапии метформин у больных СД 2 типа старше 65 лет ингибиторы ДПП-4 риск разви-

⁷ Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 3. P. 241–256.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Согласно полученным данным, наиболее высокая эффективность комбинации ситаглиптина и метформина наблюдалась у пациентов с выраженной декомпенсацией СД 2 типа – на фоне проводимой терапии у пациентов с исходным показателем HbA1c > 10% отмечалось снижение указанного показателя на 4,1%

тия гипогликемий снижается в три раза⁸.

К ингибиторам ДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и саксаглиптин. Данные исследований свидетельствуют, что наиболее мощным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4 является ситаглиптин⁹, эффективность комбинации ситаглиптина и метформина сопоставима, а порой превышает эффективность комбинации метформина и сульфонилмочевины.

Так, в группе терапии «ситаглиптин + метформин» (n = 1874) доля пациентов, хотя бы один раз достигших уровня HbA1c < 7%, была выше таковой в группе «метформин + сульфонилмочевина» (n = 733) – 64,8 и 58,8% соответственно¹⁰. Кроме того, ситаглиптин в сочетании с метформином показал лучший профиль безопасности в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела¹¹.

В группе пациентов, принимавших в течение 36 месяцев ситаглиптин в комбинации с метформином, частота развития гипогликемии была почти в 2,5 раза ниже, чем у пациентов, принимавших суль-

фонилмочевину с метформином (9,7 и 21% соответственно).

Результаты российского наблюдательного исследования ДИА-ДА также продемонстрировали хорошую эффективность комбинации ситаглиптина и метформина.

Согласно полученным данным, наиболее высокая эффективность комбинации ситаглиптина и метформина наблюдалась у пациентов с выраженной декомпенсацией СД 2 типа – на фоне проводимой терапии у пациентов с исходным показателем HbA1c > 10% отмечалось снижение указанного показателя на 4,1%¹¹.

Ситаглиптин можно назначать в комбинации с базальным инсулином. Доказано, что терапия ситаглиптином в дозе 100 мг/сут у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным гликемическим контролем при использовании схемы «инсулин + метформин» способствует снижению дозы инсулина для достижения целевых значений гликемии, уменьшает количество эпизодов гипогликемии и не приводит к увеличению массы тела¹².

Последние данные свидетельствуют о хорошей переносимости ситаглиптина у пациентов старше 65 лет. В рандомизированном

контролируемом исследовании по оценке безопасности и переносимости ситаглиптина в дозе 100 мг в день у пациентов пожилого возраста приняли участие около 3 тыс. больных СД 2 типа старше 65 лет, которые были рандомизированы на группу ситаглиптина (n = 1261) и группу препарата сравнения (n = 1185)¹³. Результаты двухлетней работы продемонстрировали более высокий профиль безопасности и переносимости ситаглиптина. Так, количество эпизодов гипогликемии на 100 пациенто-лет в группе ситаглиптина составило 7 против 14,3 в группе препарата сравнения, количество смертей – 2 против 8 соответственно. На фоне терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа частота развития гипогликемий снизилась в два раза, а смертность – в четыре раза.

Данные исследования позволили сделать следующие выводы:

- ✓ частота развития НЯ у пациентов старше 65 лет в группе сравнения и в группе ситаглиптина сопоставима, за исключением эпизодов гипогликемии, ассоциированных с приемом препаратов сульфонилмочевины;
- ✓ двухлетняя терапия ситаглиптином в дозе 100 мг/сут хорошо переносится;
- ✓ характеризуется низкой частотой развития гипогликемии.

В заключение профессор А.М. Мкртумян подчеркнул: «Ингибиторы ДПП-4 сегодня утверждаются не только в нашем сознании, но и в нашей клинической практике. Поэтому нет недостижимых целей, есть высокий коэффициент лени, недостаток смекалки и запас отговорок».

⁸ Penforinis A., Bourdel-Marchasson I., Quere S., Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 550–557.

⁹ Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // *Diabetes Ther.* 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.

¹⁰ Leproust S., Dallongeville J., Valensi P. et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes – real-world data from odyssey study // *Value Health.* 2014. Vol. 17. Issue 7. P. A334–A335.

¹¹ Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 57–60.

¹² Katzeff H., Shankar R., Matheiu C. et al. Sitagliptin improved glycemic control with less hypoglycemia and a lower insulin dose in patients who intensify basal insulin therapy // *World Diabetes Congress.* 2013. Abstr. P-1068.

¹³ Round E.M., Engel S.S., Golm G.T. et al. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies // *Drugs Aging.* 2014. Vol. 31. № 3. P. 203–214.

Эндокринология



Профессор
Ю.Ш. Халимов

Уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретиновых препаратов позволили им за достаточно короткий срок завоевать прочные позиции в современных алгоритмах лечения больных СД 2 типа. Начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Юрий Шавкатович ХАЛИМОВ посвятил свое выступление влиянию ингибиторов ДПП-4 на миокард, головной мозг, сосуды, кости, жировую ткань и почки, то есть плеiotропным эффектам ингибиторов ДПП-4.

По данным исследований, рецепторы ГПП-1 обнаруживаются в островковых клетках, почках, легких, ЖКТ, сердце, эндотелии сосудов. «Мы должны четко представлять, что влияние на тот или иной орган или ткань через ингибирование ДПП-4 – это всегда результирующий вектор многочисленных влияний субстратов ингибиторов ДПП-4 и их метаболитов», – уточнил докладчик. Кардиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключает-

Взгляд оптимиста. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4

ся прежде всего в метаболическом воздействии, прямом и опосредованном. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, активация некоторых нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию. Основными механизмами антиатерогенного действия ГПП-1 являются замедление всасывания в кишечнике липидов, улучшение эндотелиальной функции, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активности макрофагов и пенистых клеток атеросклеротической бляшки, снижение аппетита и, как следствие, массы тела. Сказанное находит подтверждение в целом ряде клинических исследований.

В одном из них оценивалось влияние ситаглиптина на толщину комплекса «интима – медиа». В работе участвовали 76 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и больных СД, находившихся на диетотерапии¹⁴. Длительность исследования – 12 месяцев. В ходе работы были продемонстрированы возможности ситаглиптина в профилактике атеросклероза.

Японские ученые изучали влияние ситаглиптина на маркеры воспаления и эндотелиальную функцию¹⁵. 40 пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2 типа получали ситаглиптин в более низкой дозе – 50 мг/сут в течение шести месяцев. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью индекса реактивной гиперемии (ИРГ). Результаты исследования показали положительную динамику на фоне терапии ситаглиптином, что было подтверждено поло-

жительным изменением значения ИРГ (62,4%).

На сегодняшний день уже имеются данные о механизме влияния инкретинов на показатели артериального давления. Он реализуется через уменьшение сосудистого сопротивления посредством NO-пути, увеличение диуреза и натрийуреза посредством ингибирования абсорбции натрия в проксимальных канальцах почек и «защиту» секреции мозгового натрийуретического пептида посредством активации рецепторов ГИП в предсердиях.

Важная информация о кардиопротективных свойствах ситаглиптина была получена после завершения датской многолетней наблюдательной программы (2007–2011), включившей 40 028 больных СД 2 типа без перенесенного ранее инфаркта миокарда, инсульта¹⁶. Пациентам назначалась комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4, агонистами ГПП-1 или инсулин. Многолетний ретроспективный анализ показал изменение терапевтических предпочтений: сократилась доля пациентов, использовавших комбинацию «метформин + сульфонилмочевина», при этом увеличилась доля пациентов, принимавших комбинацию «ситаглиптин + метформин» (до 61,9%).

Важный момент: на фоне лечения комбинацией ситаглиптина и метформина относительный риск общей смертности снизился на 35%, сердечно-сосудистой смертности – на 43%, а риск наступления комбинированных конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) – на 30%.

¹⁴ Ishikawa S., Shimano M., Watarai M. et al. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. 2014. Vol. 114. № 3. P. 384–388.

¹⁵ Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes // Circ. J. 2013. Vol. 77. № 5. P. 1337–1344.

¹⁶ Mogensen U.M., Andersson C., Fosbol E.L. et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus – a retrospective nationwide study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 1001–1008.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Анализ английской наблюдательной программы UK Clinical Practice Research Datalink (2007–2012), оценивавшей результаты назначения в качестве стартовой терапии комбинаций «метформин + сульфонилмочевина» и «метформин + ингибиторы ДПП-4», показал, что наиболее часто в качестве ингибитора ДПП-4 применялся ситаглиптин – 74,6% случаев¹⁷.

На фоне терапии ситаглиптином и метформином относительный риск общей смертности и кардиальных событий снизился на 36% (по сравнению с терапией метформином и препаратами сульфонилмочевины). Данный эффект чаще наблюдался у женщин, а также у пациентов, которые имели либо одно сопутствующее диабету заболевание, либо хорошо компенсированный СД.

Серьезным осложнением при СД является диабетическая нефропатия, которая может привести к развитию почечной недостаточности. В ряде исследований

изучались нефропротективные свойства ситаглиптина. Так, в японском рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 85 пациентов с СД 2 типа, средний возраст которых составлял 64,2 года¹⁸. Цель исследования – оценить влияние ситаглиптина на микроальбуминурию у больных СД 2 типа. Полученные результаты позволили сделать вывод, что ситаглиптин наряду с улучшением качества гликемического контроля снижает уровень альбуминурии.

В другом японском исследовании оценивался антиостеопоротический эффект метформина и ситаглиптина у 40 пациенток с СД 2 типа и остеопорозом в течение 5–15 лет¹⁹. Возраст больных – 58–66 лет. Участницы были рандомизированы на две группы: первая группа в течение 12 недель принимала метформин в дозе 500 мг два раза в сутки, вторая – ситаглиптин в дозе 100 мг в сутки. Антиостеопоротический эффект

ситаглиптина оказался выше такового метформина.

Даже за столь непродолжительный отрезок времени на фоне терапии ситаглиптином отмечалось снижение показателей костной резорбции и более выраженное по сравнению с метформином повышение минеральной плотности костной ткани (2,5 и 0,5% соответственно). Базовые принципы идеального сахароснижающего препарата – эффективность и безопасность – известны всем. Появление ингибиторов ДПП-4 позволяет говорить о дополнительных критериях идеального препарата: влияние на массу тела, низкий риск развития гипогликемии, удобство приема, доступность, возможность эффективных комбинаций. «Ингибиторы ДПП-4 – это возможность влиять на естественное течение диабета, долгосрочность эффекта и клинические исходы, то, ради чего мы лечим наших пациентов», – пояснил профессор Ю.Ш. Халимов в заключение выступления.

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа. Новые подходы к профилактике и лечению

Начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии, главный кардиолог Вооруженных Сил РФ, д.м.н., профессор Вадим Витальевич ТЫРЕНКО рассказал о наиболее оптимальных алгоритмах ведения пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно последним рекомендациям всех пациентов с СД следует относить к группе очень высокого и высокого риска ССЗ – в зависимости от наличия сопутствующих факторов риска и степени поражения органов-мишеней.

В настоящее время широко обсуждается взаимосвязь гипергликемии и сердечно-сосудистого риска. Безусловно, повышение глюкозы увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако повышение частоты сердечно-сосудистых событий на каждый повышенный процент уровня HbA1c не столь уж значительно. Анализ результатов исследований ACCORD, ADVANCE и VADT не продемонстрировал снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с СД 2 типа на фоне более интенсивного снижения



Профессор
В.В. Тыренко

показателей HbA1c (уровень был приближен к норме).

Между тем полученные данные доказали необходимость инди-

¹⁷ Morgan C.L., Mukherjee J., Jenkins-Jones S. et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 10. P. 977–983.

¹⁸ Mori H., Okada Y., Arao T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diab. Invest.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 313–319.

¹⁹ Hegazy S.K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women // *J. Bone Miner. Metab.* 2014.



видуального подхода к больным СД 2 типа. Так, у пациентов с небольшой длительностью заболевания нормализация гликемии снижала частоту развития макроангиопатий и смертности, а у пациентов с большой длительностью заболевания нет. Было доказано, что у лиц с длительным и отягощенным осложнением СД 2 типа вклад нормогликемии в снижение риска развития макроангиопатии может быть существенно ниже, чем лечение артериальной гипертензии, дислипидемии, терапия антиагрегантными средствами. Таким образом, для снижения риска развития сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа необходимо не только корректировать гипергликемию, но и проводить антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, назначать малые дозы аспирина, модифицировать их образ жизни. При лечении артериальной гипертензии у больных СД в качестве препаратов первой линии следует использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии. Препаратами второй линии считаются блокаторы кальциевых каналов (БКК). Целевые уровни артериального давления (< 140/85 мм рт. ст. или < 130/80 мм рт. ст.) достигаются в результате приема фиксированных комбинаций ингибитора АПФ + БКК (Престанс, Экватор), БРА + БКК (Амзаар, Эксфорж, Твинста). Препаратами первой линии для лечения дислипидемии у больных СД с наличием документально подтвержденных ССЗ, хронического заболевания почек или высоким риском развития ССЗ считаются статины. Терапия статинами предусматривает достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности < 1,8 ммоль/л, при невозможности его достижения

необходимо стремиться хотя бы к уменьшению показателя на 50%. Это достигается с помощью комбинированной гиполипидемической терапии – например, препарата Инеджи (фиксированная комбинация симвастатина с эзетимибом). Многолетний метаанализ показывает, что применение малых доз аспирина у больных СД с низким риском ССЗ не является целесообразным, аспирин в дозе 75–160 мг/сут можно назначать больным СД в качестве вторичной профилактики. Помимо аспирина пациентам с СД и острым коронарным синдромом на протяжении года рекомендуется назначать блокаторы рецепторов P2Y12, а больным, у которых выполняются чрескожные коронарные вмешательства в связи с острым коронарным синдромом, можно использовать Прасугрел или Тикагрелор. Безусловно, следует рассмотреть применение бета-блокаторов для уменьшения смертности и заболеваемости у пациентов с СД и острым коронарным синдромом, а также вопрос о контроле гликемии с помощью гипогликемических препаратов. Больным СД и ИБС для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений показаны ингибиторы АПФ или БРА, статины, аспирин.

Заключение

Успешная сахароснижающая терапия у больных СД 2 типа подразумевает индивидуальный подход к каждому пациенту. Приоритетом в выборе сахароснижающей терапии должны быть эффективность и безопасность. Согласно современным данным, использование одного из новых классов сахароснижающих препаратов – ингибиторов ДПП-4 вследствие оптимального сочетания эффективности и безопасности предпочтительно у большинства пациентов. Представленные докладчиками дан-

В новом руководстве по реваскуляризации миокарда (2013) целый раздел посвящен лечению больных СД. В нем указано, что оптимальная медикаментозная тактика предпочтительна для ведения пациентов с СД и ИБС, кроме случаев ишемии крупных участков миокарда или значительного поражения левой главной коронарной артерии. У пациентов с СД, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве, рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием.

Уменьшить риск смерти и частоту госпитализаций с помощью комбинации ингибиторов АПФ и бета-блокаторов можно у больных СД 2 типа с систолической сердечной недостаточностью. При этом больным СД 2 типа с сердечной недостаточностью не следует назначать тиазолидиндионы, поскольку задержка жидкости способна привести к обострению или прогрессированию сердечной недостаточности.

В конце выступления профессор В.В. Тыренко процитировал великого русского врача и ученого С.С. Боткина: «Клиническая медицина есть связующее звено теории с практикой и имеет главной целью научить лечить больного».

ные многочисленных исследований демонстрируют, что первый препарат группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптин может применяться не только на ранних стадиях СД 2 типа, но и при длительном течении заболевания, в том числе в комбинации с метформином и инсулином. Учитывая хорошую переносимость препарата, потенциальный кардиопротективный, нефропротективный и антиостеопоротический эффекты, ситаглиптин можно рекомендовать большому количеству пациентов. 🌐