



Ситаглиптин в комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа

Успешное лечение сахарного диабета (СД) 2 типа по-прежнему остается одной из основных проблем диабетологии, поскольку должно быть не только эффективным на протяжении длительного времени, но и безопасным с точки зрения риска возникновения гипогликемий и других нежелательных реакций. О перспективах комбинированной терапии диабета с использованием ситаглиптина, о необходимости внедрения новых алгоритмов лечения в стандарты лекарственной терапии СД 2 типа шел разговор на симпозиуме «Новые возможности в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа». Симпозиум под председательством главного эндокринолога Москвы М.Б. Анциферова был организован компанией MSD в рамках VI Московской городской конференции эндокринологов «Фармакотерапия в эндокринологии».

Современные возможности фиксированной комбинации в эффективном управлении СД 2 типа

Сахарный диабет 2 типа является многофакторным заболеванием, в основе которого лежат инсулинорезистентность и снижение функции бета-клеток с их последующей гибелью, приводящие к гипергликемии. Профессор

А.С. АМЕТОВ (д. м. н., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО) в начале своего выступления подчеркнул его прогрессирующий характер: «Это прогрессирующее

заболевание, при котором риск развития инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых событий и смертность сильно ассоциированы с гипергликемией». Болезнь начинается задолго до того, как установлен диагноз, и за это время вызывает волну патологических процессов не только на уровне бета-клеток поджелудочной железы, но и в почках, нервах, сосудах. «Почти



«Новые возможности в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа»



у половины пациентов в момент установления диагноза уже есть поздние осложнения сахарного диабета», – отметил профессор. Предполагается, что причинами развития функциональных и структурных изменений бета-клеток являются возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо- и глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов. Современная стратегия в терапии СД 2 типа предусматривает коррекцию хронической гипергликемии за счет снижения инсулинорезистентности и улучшения бета-клеточной функции поджелудочной железы. На реализации этих целей и направлены алгоритмы лечения. Но насколько они совершенны? Диета, применение пероральных препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), бигуанидов (метформин), тиазолидиндионов (глитазоны), поэтапная интенсификация режима назначения этих препаратов в качестве моноили комбинированной терапии с последующей инсулинотерапией позволяли в течение длительного времени поддерживать удовлетворительные показатели контроля гликемии, но неизбеж-

но сопровождались увеличением частоты развития побочных эффектов. Самое главное – ни один из данных препаратов не способен остановить истощение функции и массы бета-клеток поджелудочной железы. «Вне зависимости от лечения, деструкция бета-клеток продолжается, и мы видим, с одной стороны, ухудшение гликемического контроля, с другой – прогрессирующее течение заболевания. Таким образом, развивается порочный круг, который можно разорвать, используя современные препараты», – пояснил докладчик. В данном случае речь идет о препаратах, влияющих на инкретиновый эффект. К препаратам первой линии в лечении СД 2 типа, предотвращающим разрушение инкретинов, можно отнести группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Ингибиторы ДПП-4 являются новым классом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) для лечения СД 2 типа. Одним из достоинств этих препаратов является возможность применения у пациентов в пожилом возрасте, пациентов с сердечно-сосудистым риском, с гипертензией, нарушением почечной функции. Следует отметить хорошую переносимость данного

класса препаратов и сходную эффективность в сравнении с другими классами ПССП. Первым ингибитором фермента ДПП-4 является ситаглиптин. Основываясь на результатах ряда исследований, профессор А.С. Аметов проанализировал механизм действия препарата. Как известно, наиболее эффективным инкретином с точки зрения сахароснижающего эффекта является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Оказалось, что однократный прием ситаглиптина подавляет

*Профессор
А.С. Аметов*





Симпозиум компании MSD

ДПП-4 и повышает уровень активного ГПП-1 на протяжении 24 часов. Он повышает уровень инсулина, снижает уровень глюкагона, уменьшает постпрандиальный уровень глюкозы. «Очень важно, что ситаглиптин увеличивает чувствительность бета-клеток к глюкозе, а также восстанавливает равновесие между бета- и альфа-клетками, что доказано экспериментальными исследованиями», – констатировал докладчик. При однократном приеме ситаглиптина в сутки улучшались показатели гликемии натощак и постпрандиально. Динамика среднего уровня гликемии натощак через 104 недели терапии ситаглиптином позволяла говорить о длительном снижении уровня гликированного гемоглобина. Не было также зафиксировано увеличения массы тела. По словам профессора А.С. Аметова, ситаглиптин можно применять в качестве и монотерапии, и комбинации с традиционными сахароснижающими средствами, например, с метформином. Комбинация ситаглиптин + метформин направлена на три ключевых звена патогенеза, дополняя друг друга следующим

образом: ситаглиптин улучшает функцию бета-клеток и снижает продукцию глюкозы печенью (ПГП) через подавление глюкагона альфа-клетками, метформин имеет свойства инсулиносенситайзера, снижает ПГП, уменьшая глюконеогенез и гликогенолиз. Данные клинических исследований свидетельствуют, что сочетание ситаглиптина с метформином в начальной терапии СД 2 типа обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Анализ различных схем терапии СД 2 типа – монотерапии ситаглиптином (100 мг 1 раз в сутки), метформином (500 мг 2 раза в сутки, 1000 мг 2 раза в сутки), фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина (Сит. 50 мг + Мет. 500 мг 2 раза в сутки; Сит. 50 мг + Мет. 1000 мг 2 раза в сутки) – спустя 24 недели показал достоверное снижение уровня HbA1c. Наилучший результат продемонстрировало следующее сочетание ситаглиптина с метформином: ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг 2 раза в сутки. Оно позволило достичь уровня HbA1c < 6,5% в 40% случаев, а уровня < 7,0% –

в 70% случаев. Показатели среднего уровня HbA1c через 54 недели после завершения исследования оказались стабильными. Эта комбинация эффективна независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина и является безопасной и хорошо переносимой. В пользу данной комбинации свидетельствует и изменение соотношения проинсулин/инсулин в сторону повышения уровня инсулина, что указывает на улучшение функции бета-клеток. «Каковы характеристики “идеального” комбинированного лечения СД 2 типа? Это аддитивное действие на ключевые звенья патогенеза, то есть доказанная эффективность. Отсутствие риска развития гипогликемий, отсутствие прибавки веса, минимизация нежелательных явлений, легкость подбора режимов дозирования. И мы видим, что по большинству позиций фиксированная комбинация ситаглиптин + метформин иллюстрирует и эффективность, и безопасность, что делает возможным рекомендовать ее для широкого применения в клинической практике», – подытожил свое выступление профессор А.С. Аметов.

Профессор
М.В. Шестакова



Результаты программы «ДИА-контроль» в России

В настоящее время в условиях массовой эпидемии сахарного диабета 2 типа и стремительно растущего фармацевтического рынка сахароснижающих препаратов ужесточаются требования к качеству оказания медицинской помощи. С анализом реальной клинической практики лечения больных сахарным диабетом в стране участников симпозиума познакомил профессор М.В. ШЕСТАКОВА (д. м. н., директор Института диабета ФГУ ЭНЦ МЗиСР). Анализ был сделан по результатам общероссийской наблюдательной программы «ДИА-контроль». Про-

грамма проводилась с марта по ноябрь 2010 г. в 13 регионах России. В ней приняли участие более 8 тыс. пациентов с СД 1 и 2 типов из 15 клинических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Краснодара, Ростова-на-Дону, Ставрополя, Екатеринбурга, Новосибирска, Омска, Красноярска и др. Сбор данных проводился методом анкетирования врачей-эндокринологов, наблюдавших больных сахарным диабетом. Как известно, определение уровня гликированного гемоглобина является главным ориентиром в лечении больных СД, так как на

1 раз в день

Янувия®

(ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® обеспечивает значительное снижение уровня глюкозы у широкого круга пациентов с диабетом 2 типа

в клинических исследованиях¹ было показано:

- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Показания к применению:²

- Монотерапия, как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
- Комбинированная терапия, в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины, агонистами PPAR γ , когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю гликемии, а также в добавление к комбинации метформин + производные сульфонилмочевины

Коррекция дозы рекомендуется у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью и у пациентов на гемо- или перитонеальном диализе.

Наиболее частые ПЭ в клинических исследованиях у пациентов на фоне монотерапии ситаглиптином или в комбинации: инфекции нижних дыхательных путей, назофарингиты и диарея.



Янумет®

(ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов, плохо контролируемых на фоне лечения метформином

ЯНУМЕТ® обеспечивает значительное снижение HbA1c и помогает большему количеству пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до целевого уровня у большего количества пациентов (HbA1c меньше 7%)¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета 2 типа¹

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ЯНУМЕТ противопоказан пациентам:⁴

- с заболеваниями или дисфункцией почек (при концентрации креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл и $\geq 1,4$ мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин))
- с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата
- с острым и хроническим метаболическим ацидозом, включая диабетический кетоацидоз

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с производными сульфонилмочевины, тиазолидиндиолами (агонистами PPAR γ -рецепторов), когда диета и режим физических нагрузок в сочетании с двумя из этих трех препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю.

Препарат ЯНУМЕТ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения контроля гликемии в комбинации с инсулином.

Когда ЯНУМЕТ используется в комбинации с производными сульфонилмочевины, доза последней может быть снижена.

В клинических исследованиях было показано, что наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль (для комбинации ситаглиптин + метформин), назофарингит (при монотерапии ситаглиптином), диарея, тошнота, рвота, дискомфорт со стороны ЖКТ, астения и головная боль при терапии метформином.

Ссылки:

1. Data on file, MSD.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al: for the Sitagliptin Study Group 024. 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. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD.

ЯНУВИЯ® (ситаглиптин), ЯНУМЕТ® (ситаглиптин/метформин) – зарегистрированные торговые марки компании Мерк & Ко., Inc, NJ, USA. Авторские права © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

000 «МСД Фармация» 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495) 916-70-94. www.merck.com

MSD DIABETES

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



основании этого теста можно оценить степень компенсации заболевания, эффективность лечения, риск развития осложнений. Вот почему всем пациентам, среди которых 89% составляли больные СД 2 типа, определялся уровень HbA1c. «Критериев исключения не было – в исследование включались как впервые выявленные, так и длительные болеющие, поэтому у многих уже были осложнения. Например, у 63% наблюдалась гипертоническая болезнь, у 56% – нейропатия, у 32% – ретинопатия, у 33% – ишемическая болезнь сердца, у 13% – нейропатия. Анализ сопутствующей терапии показал неплохие данные по применению антигипертензивной терапии (порядка 70%) и явное недостаточные по коррекции липидов (40%)», – отметила профессор М.В. Шестакова. Показатель HbA1c < 7% отмечался у 36% пациентов; HbA1c > 7%, но < 8% – у 25%; HbA1c > 8% – у 39% больных СД. Какую терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) применяли пациенты до визита к врачу? В большинстве случаев, а точнее – 65% лечились метформином, 54% – сульфонилмочевинной, и только 12% применяли ингибиторы ДПП-4. После визита к врачу алгоритм лечения претерпел некоторые изменения. Доля пациентов, принимающих метформин, увеличилась до 70%. Существенно возросла – до 38% – доля пациентов, которым была назначена монотерапия ингибиторами ДПП-4, а доля больных, получающих сульфонилмочевину, снизилась до 43%. Делая назначения, врач основывался на данных уровня гликированного гемоглобина, который определялся у пациентов перед началом исследования. По-видимому, врачи-эндокринологи руководствовались этими показаниями и при назначении терапии больным, впервые пришедшим на прием и ранее не получавшим лечения сахароснижающими препаратами: ингибиторы ДПП-4 назначались 51% пациентов, метформин – 50% и сульфонилмо-

чевина – 13%. Увеличилась доля комбинированной терапии: если до визита к врачу она составляла 21%, то после визита – 37%. Весьма убедительно выглядят данные по применению инсулинотерапии: аналоги инсулина назначались 71% из 3 тыс. пациентов до визита и 74% пациентов – после визита к врачу. Положительная динамика в снижении уровня гликированного гемоглобина наблюдалась при повторном измерении уровня HbA1c у 708 пациентов, пришедших на обследование спустя 3 месяца. Показатель HbA1c < 7% отмечался у 52%, HbA1c > 7%, но < 8% – у 27%, HbA1c > 8% – у 21% больных. Особый интерес представляют данные, касающиеся изменения терапии в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. В тех случаях, когда гликированный гемоглобин не снижался, врачи чаще всего шли по пути интенсификации монотерапии, увеличивая дозу препарата, вместо того, чтобы прибегнуть к комбинации лекарственных средств. Однакостораживает то, что порядка 37% врачей не внесли никаких изменений в терапию, даже в тех случаях, когда уровни гликированного гемоглобина у больных составляли от 11% до 14%. «Причины, по которым не была изменена терапия при таких катастрофических показателях, мне неясны. Как непонятно и то, почему в России больные СД 2 типа не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина», – подчеркнула профессор М.В. Шестакова. Безусловно, по словам докладчика, существуют как организационные проблемы (дефицит врачей-эндокринологов, лимит времени на приеме, низкая вовлеченность терапевтов, недостаточная обеспеченность средствами самоконтроля и низкая доступность скрининга), так и медицинские (поздняя диагностика СД 2 типа, прогрессирующий характер заболевания, поздняя интенсификация терапии, некомплаентность, необученность больных). К одной из наиболее значимых проблем относится про-

явление после интенсивной терапии таких побочных эффектов, как гипогликемия, снижение секреции инсулина, прибавка массы тела. По мнению профессора М.В. Шестаковой, на сегодняшний день появилась возможность решить все эти проблемы с помощью инновационных препаратов для лечения СД 2 типа, которые появились не так давно, но уже завоевали свое место по причине высокой эффективности и безопасности. Терапия ингибиторами ДПП-4, основанная на повышении активности инкретиннов, предоставляет преимущества в плане более безопасного достижения гликемического контроля, хорошей переносимости и повышения качества жизни пациентов. Международные алгоритмы сахароснижающей терапии СД 2 типа регулярно обновляются в связи с получением новых результатов широкомасштабных рандомизированных исследований, меняющих представления о целевых значениях в терапии СД и способах их достижения. Это происходит благодаря появлению новых групп сахароснижающих препаратов и их внедрению в клиническую практику на фоне серьезных ограничений в использовании препаратов предыдущих поколений. Все это обусловило необходимость стандартизации и оптимизации медицинской помощи пациентам с СД 2 типа во всех регионах России, создания единых национальных алгоритмов лечения сахарного диабета на основе доказательной медицины.

Вместо заключения. Перед своими выступлениями докладчики провели короткие интерактивные опросы участников, чтобы определить уровень их осведомленности о современных алгоритмах лечения больных СД 2 типа. Следует отметить, что подавляющее большинство (85%) отдало предпочтение сочетанию метформина с ингибитором ДПП-4 в качестве комбинированной терапии. ❁

Подготовила С. Евстафьева