

Ингибиторы ДПП-4: оправданная необходимость или медицинская мода?

По итогам консультативного совета экспертов, 2 июня, г. Харьков

В патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа играют роль 3 основных механизма: дисфункция β-клеток, резистентность инсулинозависимых тканей к действию инсулина и избыточная продукция глюкозы печенью. При СД 2 типа отмечается нарушение функции не только β-клеток (снижение синтеза инсулина), но и α-клеток (повышение выработки глюкагона), что ведет к развитию гипергликемии.

2 июня 2010 г. в рамках Украинской школы эндокринологии при поддержке компании MSD был проведен консультативный совет экспертов на тему: «Ингибиторы ДПП-4. Нужны ли они в практике врача-эндокринолога?».

Модератором консультативного совета экспертов являлась главный эндокринолог Главного управления здравоохранения Харьковской облгосадминистрации, заведующая отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), профессор Нонна Александровна Кравчун. Мероприятие проходило в формате двусторонней связи: каждому из экспертов было предложено высказать свое мнение по вопросу применения нового класса препаратов — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — в лечении сахарного диабета 2 типа, а присутствующие коллеги могли обсудить данную точку зрения и внести конструктивные предложения и уточнения.

На заседании присутствовали ведущие специалисты в области эндокринологии: заведующий кафедрой диабетиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский; руководитель отдела профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків; директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев; сотрудники учреждения — заместитель директора по лечебно-организационной работе, профессор Александр Викторович Казаков; заведующая отделом клинической эндокринологии, доктор медицинских наук, профессор Оксана Олеговна Хижняк; а также главный эндокринолог г. Днепропетровска Евгений Николаевич Марцинник; главный эндокринолог г. Киева Галина Петровна Михайличихина.

Об оптимизации

Основными подходами к лечению СД 2 типа являются повышение физической активности, нормализация массы тела пациента, соблюдение им диеты, назначение различных классов сахароснижающих препаратов (бигуанидов, производных

сульфонилмочевины, меглитинидов, ингибиторов α-глюкозидазы, глитазонов). К сожалению, говорить о полном контроле данного заболевания и его осложнениях пока нельзя. О трудностях и «подводных камнях», возникающих при лечении заболевания, а также о перспективах внедрения в клиническую практику препаратов новых классов с позиции улучшения контроля гликемии высказали свои мнения авторитетные специалисты.

Профессор Нонна Александровна Кравчун:

— Всегда ли можно достичь контроля СД? На этот вопрос сложно дать однозначный ответ. Большое количество больных этой патологией не подозревает о наличии у них данного заболевания; более чем в половине случаев его диагностируют на поздних стадиях. Поскольку функция β-клеток поджелудочной железы снижается примерно на 4% в год, в большинстве случаев на момент установления диагноза СД 2 типа она составляет менее 50%. Через 9 лет после дебюта заболевания только у 25% больных удается достичь контроля гликемии, при этом секреторная функция β-клеток продолжает снижаться.

Согласно результатам проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), контроль гликемии является профилактикой микро- и макрососудистых осложнений.

Поскольку большинство пациентов с СД имеют избыточную массу тела и не всегда следуют рекомендациям врача относительно соблюдения диеты, употребления продуктов с высоким содержанием углеводов, в лечении СД 2 типа необходимо руководствоваться официально принятыми алгоритмами с учетом рекомендаций Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета.

Часто встречающейся в клинической практике проблемой является развитие эпизодов гипогликемии у больных СД 2 типа на фоне приема сахароснижающих лекарственных средств. Было отмечено, что у таких пациентов гипогликемия возникает в связи с применением инсулина и препаратов сульфонилмочевины. Тяжелая гипогликемия сопровождается выраженными клиническими проявлениями; эпизоды легкой и умеренной степени тяжести могут протекать бессимптомно.

По данным А. Chico и соавт. (2003), во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови у более чем 50% пациентов с СД диагностировались бессимптомные (нераспознанные) эпизоды гипогликемии. Даже бессимптомная гипогликемия может стать препятствием на пути к достижению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа и важным лимитирующим фактором соблюдения схемы лечения. В исследовании S.A. Amiel и соавт. (2008) было показано, что у большинства пациентов с СД 2 типа присутствует страх развития эпизодов гипогликемии

и повышается риск развития эпизодов гипогликемии различной степени тяжести.

В связи с этим успех сахароснижающей терапии и достижение контроля заболевания зависит от нескольких основных факторов: контроля гликемии, профилактики гипогликемий, нормализации массы тела пациентов и сохранения функции β-клеток.

Профессор Александр Викторович Казаков:

— Хочется еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день количество больных СД достигло той границы, превысив которую заболевание приобретает характер эпидемии. К сожалению, у значительной части пациентов заболевание находится в стадии декомпенсации. При СД 2 типа наблюдается прогрессирующее снижение секреторной функции β-клеток поджелудочной железы: если на начальном этапе больному для достижения компенсации заболевания достаточно применения одного препарата, то в дальнейшем необходимо оптимизировать схему лечения путем добавления препаратов других классов, что нашло отражение в пошаговых алгоритмах лечения. На первом этапе рекомендуется проведение монотерапии с использованием метформина, на втором этапе препарат комбинируют с производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4.

Существует мнение, что при выявлении СД спустя месяц после развития для его коррекции достаточно было бы назначения монотерапии, однако в реальной клинической практике, учитывая выявляемость заболевания на поздних стадиях, как правило, сразу назначают комбинированную терапию.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых групп препаратов для лечения СД открывают широкие перспективы оптимизации существующих схем лечения и достижения стабильного и длительного контроля заболевания.

Об инкретинах

В регуляции уровня глюкозы в организме принимают участие гормоны поджелудочной железы и гормоны инкретины, синтезируемые в кишечнике в ответ на прием пищи. У здоровых людей эффектом инкретинов обусловлено до 70% постпрандиальной секреции инсулина, у пациентов с СД 2 типа этот эффект значительно снижен. К инкретинам относятся глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

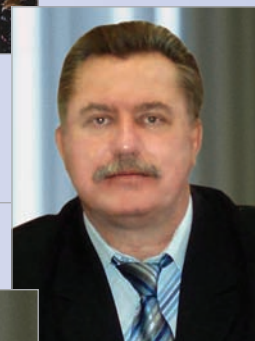
Насколько важна роль этих веществ в контроле гликемии?

Профессор Нонна Александровна Кравчун:

— Изучение инкретинов началось еще в прошлом веке. В 1902 г. Baylis и Starling выделили фактор, вырабатываемый в тонком кишечнике, который стимулирует секрецию инсулина



Н.А. Кравчун



А.В. Казаков



Б.Н. Маньковский

поджелудочной железой. В 1932 г. был впервые применен термин «инкретин». В 1964 г. был отмечен «эффект инкретина» при пероральном введении глюкозы, а спустя 9 лет выделен первый инкретин человека — ГИП. В ходе дальнейших исследований ученым М. Nauck в 1986 г. отмечено снижение эффекта инкретина при СД 2 типа. В 1987 г. открыт второй инкретин человека — ГПП-1. Инкретины регулируют выделение инсулина и глюкагона в ответ на повышение уровня глюкозы в крови.

В 1995 г. было установлено, что фермент ДПП-4 расщепляет ГПП-1 и ГИП, что обусловило целесообразность создания принципиально новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4, повышающих уровень и пролонгирующих эффекты инкретинов. В настоящее время в мире препараты класса ДПП-4 широко применяются диабетологами и эндокринологами.

Ингибиторы ДПП-4 + метформин = улучшение контроля СД

Ингибиторы ДПП-4 характеризуются рядом преимуществ по сравнению с другим классом инкретинимиметиков — агонистами ГПП-1: имеют пероральную форму (агонисты ГПП-1 вводятся подкожно) и применяются 1 р/сут, что повышает приверженность пациентов к лечению. Ингибиторы ДПП-4 ситаглиптин и вилдаглиптин рекомендованы FDA (США) и Европейским Союзом для лечения пациентов с СД 2 типа как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином и тиазолидиндионами. Результаты двух крупных исследований эффективности применения ситаглиптина и метформина продемонстрировали хорошие результаты. В одном из них принимали участие пациенты с СД 2 типа в стадии декомпенсации, получавшие метформин в дозе 1500 мг. Они были разделены на группы приема ситаглиптина в дозе 50 мг 2 р/сут и плацебо в течение 4 нед. Уровень гликемии натощак на момент завершения исследования в группе ситаглиптина был на 1,1 ммоль/л ниже по сравнению с таковым в группе плацебо.

Сопоставима ли эффективность применения данной комбинации, полученная в клинической практике, с таковой по результатам мировых исследований?

Профессор Нонна Александровна Кравчун:

— Комбинированная терапия с применением ингибиторов ДПП-4 и метформина продемонстрировала хорошую эффективность и переносимость.

Комбинация ситаглиптина и метформина позволяет воздействовать на 3 основных патогенетических механизма развития СД 2 типа: ситаглиптин увеличивает секрецию инсулина, опосредованно снижает гиперпродукцию глюкозы печенью и подавляет секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Метформин действует как инсулиновый сенситайзер (в печени активнее, чем в периферических тканях) и, подавляя глюконеогенез и гликогенолиз, снижает уровень глюкозы.

Совместный прием ситаглиптина и метформина у здоровых взрослых повышает уровень ГПП-1 более эффективно, чем каждый из этих препаратов в качестве монотерапии. Следует отметить, что наиболее значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина наблюдается в группе высокого риска.

Незаангажированное мнение

Как и любой класс лекарственных препаратов, ингибиторы ДПП-4 не лишены недостатков — их следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью; отсутствуют данные о применении ингибиторов ДПП-4 у больных с тяжелой печеночной недостаточностью. Противопоказано назначение лекарственных средств этого класса при СД 1 типа, диабетическом кетоацидозе, беременности, в периоде лактации, при повышенной чувствительности к компонентам препарата, пациентам в возрасте до 18 лет.

Какие преимущества и недостатки препарата вы считаете наиболее значимыми?

Профессор Борис Никитич Маньковский:

— Активно обсуждаемым в медицинских кругах вопросом является влияние ингибиторов ДПП-4 на β -клетки поджелудочной железы. Моя позиция как практикующего врача в отношении этого аспекта — выжидательная тактика. В настоящее время доказательства того, что какой-либо из препаратов влияет на сроки начала инсулинотерапии, и исследования, посвященные соответствующей тематике, отсутствуют. Для подтверждения этого факта необходимо проведение масштабных исследований, в которых будет определен период времени; на его протяжении больные, принимающие ситаглиптин, могут обходиться без назначения инсулина.

Важная проблема, связанная с приемом новых препаратов, — повышенный риск развития панкреатита. На сегодняшний день количество зафиксированных случаев развития этой патологии, обусловленной приемом ингибитора ДПП-4, невелико, а соотношение риск/польза препарата ситаглиптин склоняется в сторону «польза».

Ситаглиптин нельзя позиционировать как панацею при уровне гликозилированного гемоглобина $\geq 9\%$. Ниша применения препарата — оптимизация терапии (назначение в комбинации с метформином или агонистами

PPAR- γ пациентам, у которых не удается достичь компенсации СД). У пациентов с рано выявленным СД ситаглиптин может применяться в качестве монотерапии.

Профессор Нонна Александровна Кравчун:

— К положительным свойствам ингибиторов ДПП-4 относятся следующие:

- улучшение компенсации углеводного обмена;
- положительное влияние на функции β -клеток поджелудочной железы;
- минимальный риск развития эпизодов гипогликемии;
- отсутствие влияния на массу тела;
- отсутствие лекарственных взаимодействий при применении в сочетании с различными препаратами;

- хорошая переносимость;
- оптимальное соотношение риск/польза.

Недостатками ситаглиптина являются отсутствие длительного опыта применения и данных относительно влияния на сердечно-сосудистую и иммунную системы.

Оптимизация терапии СД, или Новая жизнь с Янувией

В 2007 г. в консенсусном алгоритме лечения СД 2 типа, разработанном Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета, ингибитор ДПП-4 ситаглиптин включен в список рекомендуемых препаратов. На мировом фармацевтическом

рынке он известен под торговым названием Янувия (Merck).

В настоящее время доказательная база применения ингибиторов ДПП-4 довольно обширна и составляет 25 исследований. За время использования препарата тяжелых побочных действий зарегистрировано не было.

Ингибиторы ДПП-4 являются препаратами выбора для лечения пациентов с СД 2 типа, диагностированным на ранней стадии, способствуют улучшению контроля гликемии при применении как монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, что дает возможность использовать ингибиторы ДПП-4 в первой линии терапии и в качестве вспомогательных средств.

Подготовила **Ольга Радучич**

3y

ПЕРВОЕ

в своем классе пероральное средство для лечения диабета II типа



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ЯНУВИЯ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЯНУВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки, покрытые оболочкой
СОСТАВ: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит ситаглиптина фосфата гидрата эквивалентно 25, 50 или 100 мг ситаглиптина.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Ингибитора дипептидилпептидазы 4.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Янувия (ситаглиптин) - высоко селективный ингибитор фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), который назначается для лечения сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозависимого инсулинотропного пептида (ГИП). Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. Повышая уровень инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом II типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гликозилированного гемоглобина HbA1C и уменьшению концентрации глюкозы в плазме крови, обусловленной натощак и после нагрузочной пробы.

После перорального приема ситаглиптина 100 мг отмечается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в интервале от 1 до 4 часов с момента приема. Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87%. Препарат Янувия можно назначать независимо от приема пищи. Приблизительно 79% ситаглиптина экскретируется в неизмененном виде с мочой. Метаболизируется лишь незначительная часть препарата, поступившего в организм. Выведение ситаглиптина происходит первично путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Монотерапия
Препарат Янувия показан как дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа.
Комбинированная терапия

- Для улучшения контроля гликемии в комбинации с метформином при неадекватности контроля гликемии с помощью диеты и физических нагрузок в сочетании с метформином.
- Для улучшения контроля гликемии в комбинации с препаратом сульфанилмочевины, если диета и физические нагрузки в сочетании с максимальным дозированием препарата сульфанилмочевины не обеспечивают адекватный контроль гликемии и в случае невозможности применения метформина в связи с противопоказаниями или непереносимостью.
- Для улучшения контроля гликемии в комбинации с препаратом сульфанилмочевины и метформином, если диета и физические нагрузки в сочетании с двойной терапией указанными препаратами не обеспечивают адекватный контроль гликемии.
- Для улучшения контроля гликемии в комбинации с агонистом PPAR γ (например, тиазолидинионом), если диета и физические нагрузки в сочетании с агонистом PPAR γ в режиме монотерапии не обеспечивают адекватный контроль гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Беременность, период кормления грудью.
- Сахарный диабет I типа.
- Диабетический кетоацидоз.

ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- при одновременном применении ситаглиптина и дигоксина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Препарат не рекомендован для применения во время беременности и в период кормления грудью.

Препарат Янувия не применяют в педиатрической практике. Коррекция дозирования препарата Янувия у пациентов пожилого возраста не требуется. Пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин, что соответствует приблизительно уровню креатинина в плазме $\leq 1,7$ мг/дл у мужчин, и $\leq 1,5$ мг/дл у женщин) коррекция дозы не нужна. Коррекция дозирования препарата Янувия не требуется у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Препарат Янувия рекомендовано принимать в дозе 100 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или агонистом PPAR γ (например, тиазолидинионом). Янувию можно принимать независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарата, препарат необходимо принять как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата. Недопустимо принимать двойную дозу препарата в один и тот же день. При назначении препарата Янувия в комбинации с препаратом сульфанилмочевины считается, что меньшее дозирование препарата сульфанилмочевины снижает риск гипогликемии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Препарат Янувия в целом хорошо переносится в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота побочных эффектов, а также частота отмены препарата в результате нежелательных побочных явлений были сравнимы с таковыми при приеме плацебо.

Побочные явления, которые возникли без причинной связи с приемом препарата Янувия в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще, чем при приеме плацебо, могут быть разделены на: очень распространенные ($>1/10$), распространенные ($\geq 1/100$ и $<1/10$); нераспространенные ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко распространенные ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), и очень редко распространенные ($<1/10000$), включая отдельные случаи.

Нервная система: распространенные: головная боль; редко распространенные: сонливость.

Пищеварительная система: распространенные: диарея, тошнота, рвота, запор, метеоризм, боль в верхней части живота.

Дыхательная система: распространенные: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Опорно-двигательный аппарат: распространенные: артралгия.

Общие нарушения: распространенные: периферические отеки, гипогликемия.

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших препарат Янувия, была сравнима с таковой при применении плацебо (Янувия 100 мг — 1,2%, Янувия 200 мг — 0,9%, плацебо — 0,9%).

Изменения лабораторных показателей: редко распространенные: незначительное увеличение уровня мочевой кислоты; незначительное уменьшение концентрации общей щелочной фосфатазы, частично связанное с небольшим уменьшением костной фракции щелочной фосфатазы; небольшое увеличение содержания лейкоцитов, обусловленное увеличением количества нейтрофилов.

ФОРМА ВЫПУСКА — По 14 таблеток в блистере с ПВХ/Ал. По 1 или 2 блистера в картонной коробке (таблетки, покрытые оболочкой, по 25 мг). По 1, 2 или 7 блистеров в картонной коробке (таблетки, покрытые оболочкой, по 50 или 100 мг).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ — Хранить в оригинальной упаковке при температуре ниже 30°C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ - 2 года. Не применять препарат после окончания термина срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - По рецепту.

ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Представительство в Украине "Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.", Швейцария Украина, Киев, ул. Пирогова, 4/26, 5-й эт. Тел: (+38044) 495 51 12, факс (+38044) 246 57 66.



Перед началом лечения ознакомьтесь с инструкцией.
Представительство Мерк Шарп и Доум Идея, инк. В Украине
01030, Киев, ул. Пирогова, 4/26, 5-й эт. Тел: (044) 246-5765.
1-11 JAN 2007-W-1232204-J (MSD - PROMO-JAN-002-07/10)



Один раз в сутки
Янувия
(ситаглиптин, MSD)