



Нові можливості в лікуванні

З появою нового класу цукрознижувальних препаратів – інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) – ендокринологи отримали значний важіль впливу в досягненні компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. За рахунок відмінних і взаємодоповнюючих механізмів дії застосування інгібіторів ДПП-4 в поєднанні з препаратами першої лінії, в першу чергу з метформіном, дозволяє значно поліпшити контроль ЦД 2 типу без суттєвого підвищення ризику побічних ефектів терапії.

Лікування інгібіторами ДПП-4 забезпечує прогнозований цукрознижувальний ефект, мінімізує ризик розвитку гіпоглікемічних станів та добре переноситься пацієнтами. На сьогоднішній день тривалу терапію оригінальним препаратом ситагліптину (Янувія), що є одним з найчастіше призначуваних інгібіторів ДПП-4, отримують більше ніж 32 млн пацієнтів з ЦД 2 типу. Однак багато українських ендокринологів та лікарів загальної практики не поінформовані про переваги цього класу препаратів, показання до їх застосування, тому часто не використовують їх, що, відповідно, знижує частоту досягнення компенсації ЦД у пацієнтів, яким реально можна допомогти.

Оптимізації ситуації шляхом проведення у семи містах України (Києві, Луганську, Маріуполі, Івано-Франківську, Чернівцях, Львові, Ужгороді) та в республіці Крим циклу науково-практичних лекцій, присвячених особливостям і перспективам застосування інгібіторів ДПП-4, посприяла компанія MSD.

Своїм баченням ролі інгібіторів ДПП-4 у терапії ЦД 2 типу зі слухачами поділився доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Паньків (Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України).



– Лікування хворих на ЦД 2 типу має переслідувати такі основні цілі:
– нормалізацію вуглеводного гомеостазу, зокрема досягнення нормоглікемії натще, стабілізацію постпрандіальної глікемії у межах фізіологічного коридору (не вище 7,8 ммоль/л) та максимальне наближення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) до цільового показника;

– корекцію супутніх патологічних процесів (дисліпідемії, артеріальної гіпертензії тощо);
– зниження ризику мікросудинних ускладнень;
– зниження серцево-судинної захворюваності і смертності;
– підвищення якості життя пацієнта та збільшення її тривалості.

До сьогодні одним з найбільш широко вживаних у клінічній практиці міжнародних керівних документів по лікуванню ЦД 2 типу є алгоритм-консенсус ADA/EASD (Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету), що був запропонований у 2006 р. і переглянутий в 2009 року. Документ, який застосує у практичній діяльності і значна кількість українських лікарів, передбачає стартову терапію метформіном з подальшим додаванням у разі необхідності інших цукрознижувальних препаратів, перш за все похідних сульфонілсечовини, а далі й інсуліну з метою досягнення і підтримки цільового значення HbA_{1c} менше 7%.

Перегляд алгоритму 2009 р. дозволив суттєво оптимізувати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, проте неможливо ігнорувати й низку його недоліків, що стали зрозумілими в міру поглиблення наших знань про це захворювання та отримання нових даних доказової медицини. Серед основних недоліків та обмежень алгоритму лікування ЦД 2 типу, що був запропонований експертами ADA та EASD у 2009 р., слід виділити такі:

– відсутній персоналізований підхід до лікування пацієнтів (не визначена індивідуальна мета лікування);

– не враховується початковий рівень контролю вуглеводного обміну у разі призначення стартової терапії;

– обмежений вибір цукрознижувальної терапії в дебюті ЦД 2 типу;

– пропонується високий темп інтенсифікації терапії (кожні 2-3 міс.);

– відсутня чіткість щодо застосування нових цукрознижувальних препаратів, відносно яких накопичена достатня доказова база.

В алгоритмі-консенсусі ADA/EASD в якості стартової медикаментозної терапії усім пацієнтам (без урахування індивідуальних особливостей) рекомендовано метформін. Проте лікарям добре відомо, що цей препарат має досить багато протипоказань, включаючи патологію нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв), важку гіпоксію (серцева недостатність III-IV класу, дихальна недостатність, анемія), алкоголізм. Крім того, у 10-20% пацієнтів може мати місце непереносимість препарату.

Отже, можна з впевненістю сказати, що на сьогоднішній алгоритм ADA/EASD 2009 р. вже застарів (майстер-класи професора В.І. Паньківа проходили ще до презентації нового консенсусу ADA/EASD, що відбулася в другій половині квітня цього року. – Прим. авт.).

Українська робоча група по розробці вітчизняного керівного документа по діагностиці та лікуванню ЦД розглядає можливість взяти за основу російський проект «Консенсусу ради експертів Російської асоціації ендокринологів (РАЕ) по ініціативі та інтенсифікації цукрознижувальної терапії цукрового діабету 2 типу», що у свою чергу базується на консенсусі ААСЕ/АСЕ 2009 (Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американського коледжу ендокринологів).

У консенсусі ради експертів РАЕ вибір тактики лікування залежить від початкового рівня HbA_{1c}. Він передбачає використання всіх зареєстрованих класів цукрознижувальних препаратів із наданням пріоритету залежно від їх ефективності та безпеки та деяке обмеження застосування препаратів сульфонілсечовини.

У цьому консенсусі запропонований індивідуалізований підхід до визначення цільових показників глікемічного контролю. Цільовий рівень HbA_{1c} залежить від віку пацієнта, наявності важких ускладнень та ризику розвитку важких гіпоглікемії:

– ≤6,5% – у хворих молодого віку без важких ускладнень та/або суттєвого ризику розвитку важких гіпоглікемії;

– ≤7% – в осіб молодого віку з важкими ускладненнями та/або суттєвим ризиком важких гіпоглікемії та в осіб середнього віку за їх відсутності;

– ≤7,5% – в осіб середнього віку з важкими ускладненнями та/або суттєвим ризиком важких гіпоглікемії та в осіб похилого віку та/або за очікуваної тривалості життя менше 5 років за відсутності ускладнень;

– ≤8% – в осіб похилого віку та/або за очікуваної тривалості життя менше 5 років з важкими ускладненнями та/або суттєвим ризиком важких гіпоглікемії.

У пацієнтів з початковим рівнем HbA_{1c} 6,5-7,5% лікування рекомендується розпочинати з монотерапії метформіном, ДПП-4 чи агоністом глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Розпочинати лікування з призначення похідних сульфонілсечовини у цієї категорії хворих (принаймні в осіб із надлишковою масою тіла або ожирінням, в яких рівень інсулінемії досить високий) недоцільно. Ефективність лікування слід оцінювати кожні 6 міс.

У випадку досягнення індивідуального цільового рівня HbA_{1c} або його зниження принаймні на 0,5% від початкового значення терапію слід продовжити, а в разі недосягнення або втрати контролю – призначити комбінацію двох цукрознижувальних препаратів. Якщо через 6 міс після призначення комбінованої терапії показник HbA_{1c} перевищує цільовий рівень, у подальшому необхідно призначити раціональну комбінацію трьох цукрознижувальних засобів або інсулін в комбінації з іншими препаратами.

Стартова терапія хворих на ЦД 2 типу з початковим рівнем HbA_{1c} 7,6-9,0% передбачає призначення комбінації двох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу захворювання. Найбільш доцільною в даному випадку вважається комбінація метформіну з інгібітором ДПП-4, агоністом ГПП-1 або препаратом сульфонілсечовини. В осіб, які входять до групи високого ризику розвитку гіпоглікемічних станів, пріоритетною є комбінація метформіну з інгібітором ДПП-4 чи агоністом ГПП-1.

Оцінку ефективності, як і в першій групі, проводять через 6 міс терапії: якщо досягнуті індивідуальні цілі HbA_{1c} або спостерігається його зниження принаймні



на 1% від початкового значення, необхідно продовжити терапію; в протилежному випадку слід призначити комбінацію трьох препаратів, одним з яких може бути інсулін. Якщо після 6 міс застосування описана схема виявилась недостатньо ефективною, слід ініціювати інсулінотерапію (у хворих, яким призначали потрійну комбінацію інших цукрознижувальних препаратів) або інтенсифікувати її.

комбінацію інших цукрознижувальних препаратів) або інтенсифікувати її.

Стартова терапія пацієнтів з ЦД 2 типу з початковим рівнем HbA_{1c} >9,0% передбачає інтенсивне зниження глікемії за допомогою інсулінотерапії. У разі досягнення на фоні 6-місячної терапії індивідуального цільового показника глікемічного контролю або зниження рівня HbA_{1c} більше ніж на 1,5% можна перейти на комбінацію 2-3 цукрознижувальних препаратів із припиненням інсулінотерапії. Якщо цільовий рівень глікемії зберігається і протягом подальших 6 міс спостереження, комбіновану цукрознижувальну терапію можна продовжити без застосування інсуліну. У випадку недостатньої ефективності інсулінотерапії (показник HbA_{1c} перевищує індивідуальний цільовий або знизився менш ніж на 1,5%) її необхідно інтенсифікувати.

Обираючи препарати для лікування хворих на ЦД 2 типу, слід пам'ятати, що це мультифакторіальне захворювання, у розвитку та прогресуванні якого відіграють важливу роль не лише інсулінорезистентність та зниження функції β-клітин підшлункової залози, а й інші патогенетичні механізми. Зокрема, суттєва роль відводиться збільшенню секреції глюкагону, посиленню глюконеогенезу в печінці, зниженню інкретинового ефекту тощо. На жаль, препарату, який міг впливати на всі ланки патогенезу ЦД 2 типу, не існує, що зумовлює необхідність призначення більшості пацієнтів комбінованої цукрознижувальної терапії.

Цукрового діабету 2 типу

Донедавна такі механізми патогенезу ЦД 2 типу, як збільшення секреції глюкагону та зниження інкретинового ефекту, залишалися за межами терапевтичного впливу. Ситуація змінилася з розробкою та впровадженням в клінічну практику препаратів з інкретиновим ефектом — інкретиніміметиків та інгібіторів ДПП-4. Ця група препаратів характеризується багатофакторним механізмом цукрознижувальної дії: підсилює секрецію інсуліну та пригнічує продукцію глюкагону, знижує синтез глюкози в печінці, сповільнює евакуацію їжі із шлунка тощо.

Рациональний вибір схеми цукрознижувальної терапії повинен здійснюватися з урахуванням переваг і недоліків кожної групи препаратів.

Метформін сьогодні є препаратом першої лінії терапії ЦД 2 типу, що може застосовуватись у монотерапії та в комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами, включаючи інсулін. Рациональним є призначення метформіну для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу за наявності надмірної маси тіла/ожиріння, оскільки він сприяє зниженню маси тіла. Застосування препарату не провокує гіперінсулінемію, що асоціюється з низьким рівнем гіпоглікемії (у разі його призначення в монотерапії). Проте метформін не є ідеальним протидіабетичним засобом: терапія препаратом може супроводжуватись побічними ефектами, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту (діареєю, нудотою, болем у животі, здуттям).

Препарати сульфонілсечовини дозволяють швидко досягнути контролю глікемічних показників та порівняно з нефармакологічним лікуванням значно знижують ризик розвитку ускладнень ЦД. Для них характерна низька частота побічних реакцій. Сучасні похідні сульфонілсечовини застосовуються лише 1 р/день і можуть призначатися з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном. Проте вагомими недоліками цієї групи протидіабетичних засобів є досить високий ризик розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Побутує думка, що похідні сульфонілсечовини зумовлюють виснаження β-клітин підшлункової залози, тому бажано уникати їх призначення на початкових стадіях захворювання.

Піоглітазон — єдиний тiazолідиндіон, що залишився на фармацевтичному ринку. Він забезпечує зменшення інсулінорезистентності й, відповідно, зниження навантаження на β-клітини підшлункової залози. Призначається 1 р/добу незалежно від прийому їжі й може застосовуватись у комбінації з метформіном, препаратами сульфонілсечовини, інгібіторами ДПП-4. Обмежують застосування піоглітазону висока ймовірність виникнення побічних реакцій (набряків, прогресування серцевої недостатності, зменшення щільності кісткової тканини, можливе підвищення ризику розвитку раку сечового міхура), відсутність даних щодо зниження ризику розвитку ускладнень ЦД, тобто впливу піоглітазону на жорсткі кінцеві точки.

Інсулінотерапія демонструє швидкий ефект і забезпечує тривалий глікемічний контроль. На фармацевтичному ринку представлені різні форми випуску інсулінів, що дозволяє підібрати оптимальний режим терапії для кожного хворого. Разом з тим інсулінотерапія асоціюється з досить високою частотою гіпоглікемічних станів та збільшенням маси тіла, може бути недостатньо ефективною за наявності вираженої інсулінорезистентності. Важливим фактором, що обмежує призначення інсулінотерапії хворим на ЦД 2 типу, є ін'єкційний спосіб введення.

Препарати з інкретиновим ефектом мають низку переваг перед іншими сучасними цукрознижувальними препаратами. По-перше, їх дія є глюкозозалежною: підсилення секреції інсуліну та пригнічення продукції глюкагону відбувається пропорційно рівню глікемії, наслідком чого є низька частота гіпоглікемії в монотерапії та відсутність збільшення маси тіла. По-друге, це єдина на сьогодні

група препаратів, яка впливає на продукцію глюкагону α-клітинами підшлункової залози. В експериментальних дослідженнях була продемонстрована протекторна дія інкретинів відносно β-клітин підшлункової залози (підвищення проліферації та зниження апоптозу), тому з цими препаратами пов'язують великі сподівання щодо можливості уповільнення прогресування ЦД 2 й навіть 1 типу.



У разі призначення препаратів з інкретиновим ефектом немає необхідності у титруванні дози. Серед недоліків указаних засобів слід відмітити ін'єкційний шлях введення, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції в місці ін'єкції у разі застосування агоністів ГПП-1. Щодо інгібіторів ДПП-4,

то вони сьогодні є одними з найбільш безпечних протидіабетичних препаратів.

Дуже важливим аспектом, який слід враховувати за призначення терапії пацієнтам із ЦД 2 типу, є підвищення ризику гіпоглікемії та її несприятливих наслідків.

За даними відомих досліджень ACORD та VADT, інтенсивний контроль глікемії супроводжується підвищенням ризику гіпоглікемії у 2-3 рази. В дослідженні ADVANCE,

в якому інтенсивна цукрознижувальна терапія була менш агресивною, ніж така у ACORD та VADT, частота гіпоглікемії все ж підвищилась на 75%



порівняно з відповідним показником на фоні застосування традиційної терапії. Найбільш високий ризик гіпоглікемії спостерігається під час використання похідних сульфонілсечовини, особливо старої генерації, та інсуліну. 39% пацієнтів з ЦД 2 типу, які приймають препарати сульфонілсечовини, переносять, принаймні один епізод гіпоглікемії за 9 міс лікування (UK Hypoglycaemia Study).

Слід мати на увазі, що додавання препаратів сульфонілсечовини до монотерапії метформіном призводить до збільшення ризику розвитку гіпоглікемії. Більш безпечною з цієї точки зору і співставною за ефективністю є комбінація метформіну з інгібіторами ДПП-4.

Комбінація ситагліптину і метформіну впливає на три основні патогенетичні механізми ЦД 2 типу: метформін діє як інсуліновий сенситайзер і значно знижує надмірну продукцію глюкози в печінці, пригнічуючи глюконеогенез і глікогеноліз; ситагліптин глюкозозалежно збільшує синтез і секрецію інсуліну, пригнічує секрецію глюкагону α-клітинами, опосередковано зменшує надмірну продукцію глюкози печінкою, а взаємодоповнюючі механізми дії забезпечують ефективне зниження рівнів HbA_{1c}, глікемії натще та постпрандіальної глікемії без збільшення маси тіла і підвищення ризику виникнення гіпоглікемії. Переносимість такої комбінованої терапії не гірша за переносимість монотерапії метформіном.

Ефективність комбінованої терапії метформіном та ситагліптином можна проілюструвати клінічним випадком.

Чоловік 57 років, індекс маси тіла 34 кг/м², ЦД 2 типу діагностовано 8 років тому. Артеріальний тиск — 155/95 мм рт. ст., HbA_{1c} — 8,9%, рівень загального холестерину — 6,2 ммоль/л, тригліцериди — 3,8 ммоль/л. Жоден з цих показників не відповідає цільовому рівню, що свідчить про повністю неконтрольований ЦД. Мікроальбумінурія функція нирок збережена.

У перші 2 роки від моменту діагностики захворювання дотримувався таких рекомендацій: дієта + метформін 500 мг 2 р/добу, що забезпечило зниження HbA_{1c} з 8,6 до 7,9% протягом року. Потім HbA_{1c} поступово підвищився до 8,2%, у зв'язку з чим дозу метформіну було збільшено до 1000 мг 2 р/добу. Після зростання рівня HbA_{1c} до 8,7% було призначено гліклазид MR 120 мг 1 р/добу. Завдяки цьому HbA_{1c} знизився до 7,9% на 6-му році захворювання. На 8-му році лікування рівень HbA_{1c} знову підвищився до 9,1%, що свідчило про недостатню ефективність комбінованої подвійної терапії. На момент звернення рівень HbA_{1c} становив 8,9%, пацієнт приймає метформін 1000 2 р/добу та гліклазид MR 120 мг 1 р/добу.

Окрім відсутності контролю глікемії мають місце такі порушення: подальше збільшення маси тіла (почала підвищуватись після початку прийому гліклазиду MR в дозі 120 мг) та часті епізоди гіпоглікемії, що підтверджені за допомогою постійного моніторингу рівня глюкози крові.

У схему лікування були внесені відповідні корективи: шляхом поступового зниження дози гліклазид MR був відмінений упродовж двох тижнів; пацієнту призначили інгібітор ДПП-4 для посилення терапії метформіном. Через 3 міс спостереження HbA_{1c} зменшився до 7,2%, жодного епізоду гіпоглікемії не зареєстровано. Маса тіла пацієнта дещо знизилася, оскільки він зменшив кількість проміжних прийомів їжі, потреба в яких була обумовлена епізодами гіпоглікемії. Таким чином, цей клінічний випадок демонструє високу ефективність та хорошу переносимість інгібіторів ДПП-4.

Досвідом використання інгібіторів ДПП-4 ділились як відомі науковці, так і практичні лікарі, зокрема, лікар-ендокринолог консультативної поліклініки Міського центру ендокринології та обміну речовин Центральної міської клінічної лікарні м. Києва Неля Ананівна Бігун.



— Я призначаю препарат Янувія пацієнтам із ЦД 2 типу, тому з упевненістю можу сказати, що цей засіб дозволяє досягти хороших результатів. Ефективність застосування препарату в якості другої лінії терапії у комбінації з метформіном співставна з такою у разі використання комбінації метформіну та препарату сульфонілсечовини. У пацієнтів із уперше виявленим захворюванням і відносно невисокими показниками глікемії ефективний контроль ЦД забезпечує монотерапія препаратом Янувія.

Також застосування інгібіторів ДПП-4 дозволяє досягти цільових показників HbA_{1c} у тих пацієнтів, у яких використання 3 і більше пероральних цукрознижувальних засобів виявилось неефективним у нормалізації вуглеводного обміну. Важливо і те, що прийом інгібіторів ДПП-4 дещо відтермінує призначення інсуліну. Відносно 2 найпоширеніших побічних ефектів протидіабетичних засобів — збільшення маси тіла і гіпоглікемії — препарат Янувія в монотерапії та комбінації з метформіном сприяв зниженню маси тіла у багатьох пацієнтів і характеризувався низьким ризиком виникнення епізодів гіпоглікемії, що мали легкий перебіг.

На жаль, більшості пацієнтів із ЦД 2 типу не вдається досягти компенсації ЦД. Одним із найважливіших лімітуючих факторів досягнення контролю глікемії є високий ризик виникнення епізодів гіпоглікемії. Разом із тим за умови раціонального використання наявного арсеналу цукрознижувальних засобів, контролю інших факторів ризику, навчання та мотивації пацієнтів кількість хворих, які змогли б контролювати захворювання, значно зростає б.

Застосування інгібіторів ДПП-4, найбільш вивченим серед яких є ситагліптин, дозволяє ефективно контролювати ЦД 2 типу, характеризується мінімальним ризиком гіпоглікемічних станів, відсутністю збільшення маси тіла.

Більш широке використання цього нового й перспективного класу цукрознижувальних препаратів дозволить суттєво покращити ситуацію щодо контролю ЦД 2 типу в нашій країні.

Підготував В'ячеслав Килимчук