

## Персонифицированная медицина в диабетологии

**Концепция персонифицированной медицины (ПМ) предполагает учет физиологических и психосоциальных особенностей пациента для выявления рисков возникновения заболевания, рисков при осуществлении его терапии и помогает подобрать оптимальную лечебную тактику в каждом конкретном случае.**

Впервые термин «персонифицированная медицина» (personalized medicine) ввел американский ученый К. Джейн в 1998 г. Это относительно новое направление медицины тесно связано с развитием биомолекулярных и клеточных технологий диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Индивидуальный подход к пациенту позволяет осуществить выбор препаратов с учетом различных особенностей пациента, включая генетические, что повышает результативность терапии, снижает частоту нежелательных побочных реакций, уменьшает затраты на лечение (М. Пальцев, 2011).



В рамках научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике, профилактике и лечении наиболее распространенных эндокринных заболеваний», состоявшейся 25-26 октября в г. Львове, прозвучал доклад заведующего отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора В.В. Корпачева, посвященный основным аспектам лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в контексте ПМ, акцентировав внимание присутствующих на проблеме инсулинотерапии.

— СД 2 типа — одна из глобальных проблем здравоохранения многих стран мира. Повсеместно отмечается тенденция к увеличению количества лиц, страдающих этим заболеванием, в результате которого часто развиваются серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Это диктует необходимость изменения концептуальных подходов к лечению и профилактике СД и его осложнений.

Идея ПМ возникла еще в 1865 г. Выдающийся французский медик, основоположник эндокринологии Клод Бернар заключил, что «ответ среднего больного на лечение не обязательно соответствует ответу реального больного, леченого по законам повседневной клинической практики». Основная задача ПМ сегодня — раскрыть некоторые вопросы, которые связаны с индивидуальными особенностями пациента, обуславливающими ответ на то или иное лечение, проанализировав работу различных систем организма на разных уровнях, в том числе на молекулярном.

В ходе клинических исследований выявлено, что у разных пациентов один и тот же лекарственный препарат (ЛП) может по-разному проявлять свое действие. Применение генетических методов исследования позволило установить, что у некоторых людей концентрации ферментов, принимающих участие в расщеплении ряда ЛП повышены, что ассоциируется с ускоренной трансформацией и выведением последних из организма. В то же время у 3-10% населения уровень этих ферментов снижен, что связано с накоплением их в организме и может привести к их передозировке, развитию нежелательных лекарственных реакций. Сегодня уже создан первый генный тест, одобренный Food and Drug Administration (FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США), с помощью которого можно обнаружить вариации генов двух печеночных ферментов, отвечающих за метаболизм 25% ЛП.

### Персонифицированное лечение СД 2 типа

Современная стратегия фармакотерапии СД 2 типа с позиций ПМ базируется на принципах, которые основаны на определении специфического генотипа и фенотипа пациента с учетом его возраста, пола, уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), стадии развития болезни. При этом показанием для инсулинотерапии является неэффективность максимальной дозы сахароснижающих ЛП и их комбинаций, о чем свидетельствуют уровень HbA<sub>1c</sub> более 7-7,5%, или наличие противопоказаний к их назначению (консенсус ADA/EASD-American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes). Персонализация инсулинотерапии предполагает оценку уровня секреции инсулина по уровням С-пептида и клиренса инсулина, наличия побочных эффектов инсулина с учетом его конформационных свойств. Например, российские коллеги используют алгоритм применения инсулинотерапии, который основан на индивидуальном выборе целевого уровня HbA<sub>1c</sub> пациента: принимают во внимание возраст или ожидаемую продолжительность жизни последнего, наличие тяжелых осложнений и/или риск тяжелой гипогликемии; учитывают отрицательное влияние инсулинотерапии на организм.

### Роль С-пептида

Уровень С-пептида в крови имеет диагностическое, патогенетическое (развитие нейро- и нефропатий, микроангиопатии, дезинтеграция инсулина) и фармакотерапевтическое

значение. Установлено, что С-пептид обладает нейротропным действием, которое обусловлено повышением синтеза NO и нейротропного фактора, в частности, нейротропина 3, улучшением работы Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азы, что проявляется в виде улучшения функции и структуры нервов; изучено влияние С-пептида на сосудистую систему, некоторые механизмы взаимодействия с организмом на молекулярном уровне. Так, С-пептид стимулирует транспорт глюкозы, при этом последний не зависит от рецепторов инсулина и активации тирозинкиназы (С.Hills, N.Brunskill, 2008).

С другой стороны, существуют данные, что при проведении интенсивной инсулинотерапии СД нормализация гликемии не ассоциируется с полным регрессом таких осложнений заболевания, как ретинопатия, нейропатия, нефропатия, а количество гликемий при этом возрастает в 3 раза. Предполагается, что это определенным образом связано с биологической активностью С-пептида (J.Wahren, H.Jornvall, 2003).

Фармакотерапевтическое действие С-пептида связано с дозозависимым повышением кровотока в некоторых тканях, улучшением эндотелиальной функции, снижением содержания HbA<sub>1c</sub> в крови (G.Soshua et al., 2005), уменьшением клинических проявлений нейропатий, снижением уровня белка в моче и улучшением состояния капилляров сетчатки, стимулированием усвоения глюкозы мышечной тканью и повышением эффекта инсулина, снижением инсулинорезистентности; при этом действие С-пептида у людей и животных проявляется при его недостатке (R.Rigler et al., 1999). Как показывают результаты исследований, концентрации С-пептида в крови натощак у здоровых лиц, страдающих СД 1 типа и СД 2 типа различны. Наибольший уровень С-пептида в крови наблюдается у больных, страдающих СД 2 типа, несколько меньше — у здоровых лиц натощак и практически отсутствует у больных СД 1 типа. Кроме того, как оказалось, у больных, страдающих СД 1 типа в отличие от пациентов с СД 2 типа патофизиологические основы и клинические проявления нейропатий различны: при СД 1 типа симптомы нейропатий быстрее прогрессируют, характеризуются структурными нарушениями в миелине ганглиев, прогрессирующей аксональной дегенерацией, снижением регенеративных свойств, микроваскулярными нарушениями Vasa nervorum (A.Sima, H.Kamiya, 2006), что дает основания для дальнейшего углубленного изучения механизмов развития СД и роли С-пептида.

### О негативных эффектах инсулинотерапии

В настоящее время убедительно доказано, что инсулинотерапия может ассоциироваться с отрицательным воздействием на организм, вызывая гипогликемию и контррегуляцию симпатоадреналовой системы, атерогенез, митогенез, амилоидоз. Например, обнаружена связь между инсулинотерапией и развитием колоректальной карциномы (Siddiqui et al., 2008; Chung et al., 2008), рака поджелудочной железы (Bonelli et al., 2003), рака печени (M.Yu et al., 1991; Komura et al. 2007).

При назначении инсулинотерапии важно помнить, что инсулин подвергается ряду метаболических превращений в подкожной жировой ткани — частичной деградации, диссоциации, растворении гексамеров, диффузии, при этом 60-80% инсулина распадается в печени. В том случае, если деградация инсулина снижена, наблюдаются увеличение эндогенной секреции гормона или формирование почечной недостаточности; при повышении деградации инсулина — гиперинсулинемия в ответ на введение инсулина или нарушение функции печени. В свою очередь, гиперинсулинемия также ассоциируется со многими заболеваниями, прежде всего с кардиоваскулярной и онкологической патологией. Доказано, что неблагоприятные исходы кардиоваскулярной патологии в условиях повышенного уровня инсулина в крови могут быть связаны со стимулированием пролиферации гладкомышечных клеток и соединительнотканых волокон, синтезом холестерина и активных рецепторов липопротеинов низкой плотности в гладкомышечных клетках артерий и макрофагальных моноцитах, усилением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением чувствительности рецепторов к предсердному натрийуретическому фактору (N.Engl. Journ. of Med., 2009, p.2503-2515). Как показывают результаты исследований, в условиях гиперинсулинемии и при инсулинорезистентности риск развития рака груди у женщин в постменопаузе возрастает в 2 раза по сравнению с женщинами, у которых наблюдается нормоинсулинемия.

В настоящее время также активно изучается взаимосвязь некоторых конформационных заболеваний, например болезни Альцгеймера и диабета (M.R.Hayden et al., 2005). Было показано, что в основе этих болезней лежит изменение размера или формы конформационных белков, в результате чего происходит их самосборка и отложение их в тканях. Большинство знаний о конформационных заболеваниях связано с изучением амилоидоза. Относительно последнего установлено, что у пациентов с СД 2 типа поражение поджелудочной железы определяется в 90% случаев, в то время как у лиц, страдающих СД 1 типа, амилоидоз отсутствует (P.Westermark et al., 2011). Сегодня известно более 20 типов белков, формирующих амилоидные волокна: α<sub>2</sub>-микроглобулин, транстиретин, амилин, хантинтин и другие, включая инсулин (W.Dzwolak et al., 2005), а формирование амилоидных фибрилл определяется токсичными олигомерными пептидами, состоящими из нескольких мономеров. Способность инсулина приводить к образованию амилоидных волокон объясняют тем,

что в условиях гиперинсулинемии инсулиндеградирующие энзимы переключаются на деградацию инсулина и не расщепляют амилоидные белки (W.Farris et al., 2003; A.Gamba-Fernandes et al., 2009). Высокие концентрации инсулина в мозгу могут блокировать расщепление β-амилоида, конкурируя с инсулиндеградирующими энзимами.

Таким образом, назначая инсулинотерапию, врачу необходимо соблюдать индивидуальный подход к пациенту, принимая во внимание потенциальную опасность развития ряда заболеваний. С учетом этого FDA в 2008 г. определило новую цель при оценке противодиабетических препаратов — анализ долгосрочных эффектов влияния на сердечно-сосудистую систему и продолжительность жизни.

### Глиптины — новые возможности контроля гликемии

Поскольку СД 2 типа представляет собой патологию, характеризующуюся различными гормонально-метаболическими нарушениями, в целях обеспечения эффективности и безопасности противодиабетической терапии требуется комплексный подход, предполагающий воздействие на разные звенья патогенеза. К сожалению, не всегда с помощью существующих сахароснижающих ЛП и их комбинаций возможно адекватно контролировать уровень гликемии. Перспективной представляется разработка лекарственных средств, основанных на иных принципах действия, которые наряду с высокой терапевтической эффективностью обладают лучшим профилем безопасности, способностью благоприятно воздействовать на факторы, влияющие на прогрессирование заболевания и развитие осложнений, благодаря экономному воздействию на секрецию инсулина и более длительному сохранению функциональной активности поджелудочной железы. Критерием оценки этого состояния является уровень С-пептида.

Глиптины (ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа — ДПП-4) — новый класс пероральных антидиабетических ЛП, в основе механизма действия которых заложен инкретиновый эффект, направленный на восстановление физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы посредством воздействия на секреторную функцию островковых клеток поджелудочной железы.

В настоящее время выделено два естественных гастроинтестинальных гормональных фактора, имеющих отношение к инкретиновому эффекту, — глюкозоподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиновый пептид, которые выделяются в ответ на прием пищи и потенцируют глюкозозависимый инсулиновый секреторный ответ. Важной особенностью механизма действия глиптинов является пролонгирование эффекта инкретивов. В обычных условиях в ответ на прием пищи инкретины выделяются клетками кишечника в кровь и подвергаются быстрой деградации ферментом ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4, являясь инкретин-активаторами, воздействуют на оба инкретина, позволяют сохранить их активность и обеспечить глюкозозависимую выработку инсулина с одновременным подавлением выделения «контринсулинового» гормона — глюкагона, устраняя тем самым функциональный дисбаланс α- и β-клеток поджелудочной железы. Такое воздействие ингибиторов ДПП-4 оказывает корректирующее влияние на характерное для СД 2 типа снижение 2-й фазы секреции инсулина, что обеспечивает более физиологичный профиль инсулиновой секреции.

Показано, что инкретины оказывают протективное воздействие на β-клетки поджелудочной железы, увеличивают их массу, повышают дифференциацию и пролиферацию последних, стимулируют неогенез, уменьшают апоптоз, способствуют включению глюкозы в гепатоциты и скелетные мышцы, замедляют эвакуацию желудочного содержимого, снижают потребление пищи и массу тела. По сравнению с другими антидиабетическими препаратами, усиливающими эффект эндогенных инкретивов, ингибиторы ДПП-4 имеют существенные преимущества: возможность приема в таблетированной форме; отсутствие существенных побочных эффектов, повышения частоты гипогликемии и увеличения массы тела. Кроме того, ингибиторы ДПП-4 эффективны как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином, производными сульфанилмочевины, глитазонами, что актуально в тех случаях, когда максимально возможные дозы сахароснижающих препаратов не обеспечивают адекватного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, в целях улучшения качества диагностики, лечения и профилактики СД 2 типа при выборе тактики ведения пациентов с данной нозологией следует соблюдать пациентоориентированный подход. Учитывая множественность звеньев патогенеза СД 2 типа с позиций доказательной медицины, целесообразно применение эффективных, безопасных и удобных в терапии ЛП — ингибиторов ДПП-4, что позволяет существенно повысить эффективность контроля гликемии и тем самым продлить жизнь и улучшить ее качество у пациентов с этим заболеванием.

Подготовила **Наталья Пятница-Горпинченко**

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденных инструкций по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.