Глава 4. Современные национальные и международные рекомендации по применению инкретинов (2008 — 2009 гг.)

Современная диабетология развивается столь быстрыми темпами, что появляющиеся ежегодно новые международные рекомендации, консенсусы и руководства, касающиеся наиболее оптимального алгоритма лечения больных СД 2-го типа, не успевают отразить всех достижений мировой практики по использованию инновационных средств.

Класс инкретиновых препаратов лишь недавно вошел в общемировую диабетологическую практику. С 2005 г. начал применяться первый миметик ГПП-1 — эксенатид, с 2007 по 2009 гг. — международными комитетами по регистрации лекарственных средств последовательно были одобрены препараты из группы ингибиторов ДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, комбинация вилдаглиптина и метформина, саксаглиптин. В июле 2009 г. Европейским медициским агентством (EMEA) был одобрен первый аналог ГПП-1 — лираглутид. В России на настоящий момент из группы инкретинов зарегистрированы эксенатид (Баета), ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус) и комбинация вилдаглиптина и метформина (Галвус Мет). В ***«Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 4-й выпуск» (Москва, 2009)*** препараты из группы миметиков ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 упоминаются как препараты второго ряда выбора лечении СД 2-го типа, вследствие пока еще небольшого опыта их применения.

Обзор современных международных рекомендаций по вопросу применения инкретинов в лечении СД 2-го типа рассматривается ниже.

- ***Объединенный Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA / EASD) — декабрь 2008***

Опубликованный в декабре 2008 г. в журнале Diabetes Care объединенный консенсус ADA и EASD по лечению гипергликемии у больных СД 2-го типа (Nathan D. M. et al) не является отражением официального мнения указанных ассоциаций, а представляет лишь согласованное мнение коллектива ведущих специалистов США и некоторых стран Европы.

В данном согласительном документе предполагается разделить все имеющиеся препараты для лечения СД 2-го типа на 2 категории: 1) с хо-

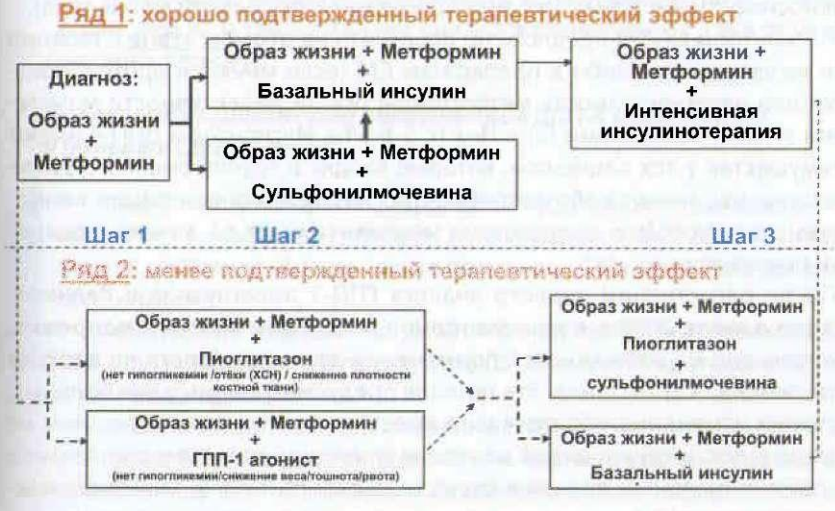
рошо доказанным терапевтическим эффектом и 2) с менее доказанным эффектом (рис. 34).

В первую **группу препаратов с хорошо доказанным эффектом** входят традиционные средства: метформин, препараты СМ и инсулины. В дебюте заболевания (шаг 1) предлагается сразу, наряду с изменением образа жизни (диета + физические нагрузки), начинать терапию метформином, постепенно титруя его до максимально эффективной дозы (как правило, равной 2000 мг). При отсутствии достижения целей терапии (т.е. при HвA1c > 7%) на втором этапе (шаг 2) — добавить препараты СМ (если HвA1c > 7%, но ≤ 8.5%) или базальный инсулин (если HвA1c > 8.5%). На третьем этапе (шаг 3) при отсутствии достижения цели гликемии интенсифицировать инсулинотерапию.

К препаратам второго ряда выбора (т.е. с менее доказанным терапевтическим эффектом) согласно этому консенсусу были отнесены тиазолидиндионы (глитазоны) и миметики ГПП-1 (эксенатид). Миметики ГПП-1 авторы предлагали рассматривать как вариант лечения в том случае, если для пациентов чрезвычайно опасно состояние гипогликемии, а также для лиц с ожирением и уровнем HвA1c, близким к целевому (< 8%). Для препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 в этом алгоритме лечения места не нашлось как для средств с очень мало изученным эффектом.

- ***Рекомендации Канадской диабетической ассоциации (CDA) — декабрь 2008***

В отличие от объединенного консенсуса ADA / EASD, рекомендации CDA отражают **официальное мнение Канадской диабетической ассоциации** и отвечают всем требованиям, предъявляемым к подобным документам, основанным на результатах доказательной медицины.



Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2008:31:Epub Ahead of Print Oct 22

Рис. 34. Алгоритм ADA / EASD (2008)

Принципиальным отличием рекомендаций CDA является то, что в них не дискриминируется тот или иной ряд препаратов в отношении их первостепенной или второстепенной значимости. Эксперты CDA согласны, что препаратом, оптимальным для инициации сахароснижающей терапии, является метформин (на фоне обязательного соблюдения здорового образа жизни). Однако при неэффективности монотерапии метформином к нему в равной степени (зависящей от индивидуальных нужд и рисков, имеющихся у больного) **на втором этапе** терапии могут быть добавлены: ингибиторы ДПП-4, препараты СМ или меглитиниды, тиазолидиндионы, инсулины, ингибиторы α-глюкозидазы, средства, снижающие вес. (N. B. Препараты из группы миметиков/аналогов ГПП-1 еще не зарегисрированы в Канаде, в связи с чем не обсуждаются в представленном алгоритме.) Специалисты CDA справедливо считают, что пациенты, не компенсированные на метформине, имеют право на гораздо больший выбор терапевтических возможностей, чем традиционное назначение препаратов СМ и/или инсулина, как это предложено в консенсусе ADA/EASD.

- ***Рекомендации Национального института здоровья Великобритании (NICE) — май 2008 — и Ассоциации Британских Клинических диабетологов (ABCD) — июнь 2009***

В мае 2008 г. NICE издали рекомендации по лечению больных СД 2-го типа, в которых основное внимание было уделено алгоритму назначения миметиков ГПП-1 (эксенатид) и ингибиторов ДПП-4. В этом документе предложено **назначение эксенатида в качестве третьего препарата** при неэффективности контроля гликемии (HbA1c > 7.5 %) на комбинированной терапии метформином и препаратами СМ. Т. е. эксенатид рассматривается как альтернатива инсулину (при психологической или иной непереносимости инсулина, или при проблемах с прибавкой массы тела).

Ингибиторы ДПП-4 предложено добавлять **на втором этапе** к терапии либо метформином, либо к препаратам СМ (если имеются противопоказания или непереносимость метформина) при неэффективности монотерапии этими препаратами (при HbA1c ≥ 6.5 %). Ингибиторы ДПП-4 имеют преимущества у тех пациентов, которые входят в группу высокого риска гипогликемии, имеют работу, требующую высокой концентрации внимания (высотные работы, со сложными механизмами и т. д.), а также у одиноких и пожилых лиц.

После регистрации первого аналога ГПП-1 лираглутида в Великобритании ***в июле 2009 г. в рекомендации NICE были внесены поправки,*** указывающие на возможность применения этого препарата **на втором этапе** лечения СД 2-го типа. Эта терапия предусматривается для больных, у которых изменение образа жизни вместе с терапией метформином не привела к достижению целей контроля гликемии, при этом для пациентов принципиальным является отсутствие гипогликемии, снижение массы тела и уровня АД.

Ассоциация Британских Клинических диабетологов (ABCD) в заявлении, опубликованном в ***июне 2009 г.*** (Practical Diab Int., 2009; 26:191-194),

уточнила и расширила показания к применению миметиков / аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. (Примечание: документ обсуждает показания к назначению эксенатида, поскольку лираглутид на момент издания этого руководства еще не был зарегистрирован в Великобритании.)

Показания к применению миметиков ГПП-1 (эксенатида) у больных СД 2-го типа:

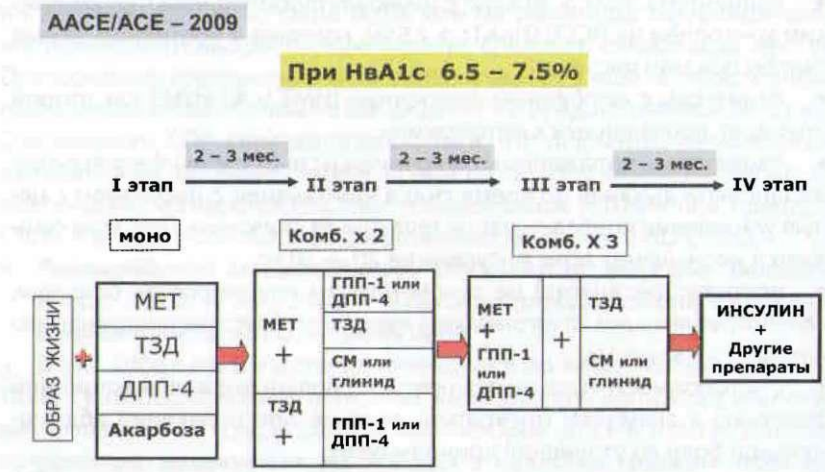
- пациентам с ИМТ > 30 кг/м² с неудовлетворительным гликемическим контролем на ПССП (HвA1c > 7.5 %), которым в противном случае был бы показан инсулин;
- пациентам с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²) как второй препарат, добавленный к метформину;
- пациентам с выраженным ожирением и синдромом «sleep apnoea» (остановкой дыхания во время сна) в комбинации с инсулином с целью устранения прибавки массы тела или ее снижения. При этом ожидается уменьшение дозы инсулина на 20 — 50 %;
- препарат (эксенатид) не рекомендуется инициировать больным, злоупотребляющим алкоголем или имеющим гипертриглицеридемию натощак > 6 ммоль/л;
- с осторожностью назначать препарат больным с желчнокаменной болезнью в анамнезе. Прекратить лечение при появлении абдоминальной боли до уточнения причины боли;
- при начале лечения эксенатидом в комбинации с препаратами СМ необходимо снижением дозы СМ на 50 % для избежания гипогликемии, за исключением случаев, когда исходный HвA1c > 10 %;
- продолжить лечение эксенатидом, если уровень HвA1c снизился более чем на 0.5 % и / или вес снизился более чем на 3 % в течение 6 месяцев терапии.

Показания к применению ингибиторов ДПП-4 (глиптинов) у больных СД 2-го типа:

- пациентам, у которых на терапии метформином и препаратами СМ не достигнут контроль гликемии и наблюдаются частые гипогликемические состояния. В этом случае препараты СМ могут быть заменены на глиптины;
- пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии на комбинации метформина и препаратов СМ и наличии противопоказаний к тиазолидиндионам;
- атменить глиптины при снижении СКФ < 50 мл/мин;
- перед назначением вилдаглиптина оценить уровень печеночных трансаминаз. При превышении их уровня в 3 раза препарат отменить;
- продолжить лечение глиптинами, если уровень HвA1c снизился более чем на 0.5 % за 6 месяцев терапии.

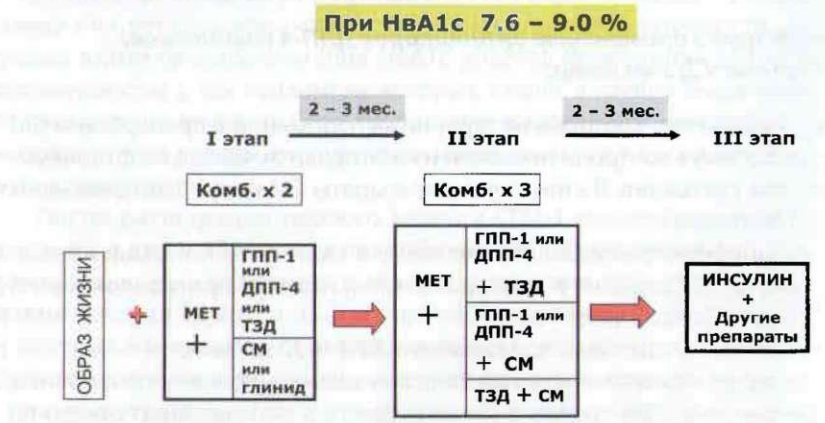
- ***Алгоритм Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов (AACE/ACE) — октябрь 2009***

Этот алгоритм представляет собой наиболее четкую позицию в отношении старта и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа в зависимости от исходного уровня HвA1c, обнаруженного при первом обращении больного.



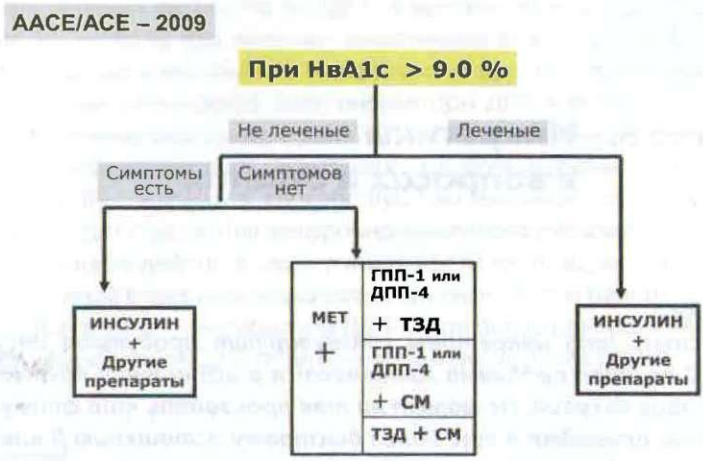
EndocrPract. 2009; 15: 540-559

Рис. 35. Алгоритм терапии СД 2-го типа



EndocrPract. 2009; 15: 540-559

Рис. 36. Алгоритм терапии СД 2-го типа



EndocrPract. 2009; 15: 540-559

Рис. 37. Алгоритм терапии СД 2-го типа

Согласно этим рекомендациям ингибиторы ДПП-4 (равно как и метформин, глитазоны и акарбоза) могут быть назначены в качестве монотерапии в дебюте заболевания при уровне HвA1c 6.5 — 7.5% (рис. 35). При неэффективности этой терапии назначается комбинированная терапия, основанная на сочетании препаратов, устраняющих инсулинорезистентность (метформин или глитазон) с инкретинами (аналогом ГПП-1 или ингибиторам ДПП-4) или секретагогами (СМ/глиниды). На третьем этапе назначается комбинация из 3 препаратов, и, наконец, при неэффективности этой терапии рекомендуется инсулинотерапия. Переход от одного этапа к другому предполагается через 2 — 3 месяца терапии.

При выявлении в дебюте заболевания HвA1c от 7.6 до 9.0% рекомендации AACE/ACE предлагают сразу начинать с комбинированной терапии 2-мя препаратами, один из которых метформин или глитазон, а другой — либо инкретин (ГПП-1 или ингибитор ДПП-4), либо секретагог (рис. 36). Наконец, при уровне HвA1c > 9% в дебюте заболевания рекомендуется либо сразу начинать с инсулинотерапии, либо попытаться применить комбинированную терапию метформина в сочетании с инкретинами или секретагогами (рис. 37).

Таким образом, новые рекомендации AACE/ACE предлагают на всех этапах развития болезни, начиная с дебюта СД, пробовать компенсировать больных на препаратах-инкретинах (либо в монотерапии, либо в составе комбинированной терапии), поскольку эти препараты обладают наиболее физиологичным механизмом стимуляции секреции инсулина «по потребности», не вызывая гиперинсулинемии и не провоцируя развития гипогликемии.