

Экспертный совет по внедрению терапии, основанной на инкретинах, в России: успехи и неудачи

Краткое резюме экспертного совета по проблемам применения инкретин-направленной терапии в Российской Федерации. Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретиновая терапия, ингибиторы ДПП-4, вилдаглиптин

Expert committee on introduction of incretin-based therapy in Russia: advance and failure

Short resume of expert committee's meeting about problems of using of incretin-based therapy in Russian Federation. Key words: type 2 diabetes mellitus, incretin-based therapy, DPP-4 inhibitors, vildagliptin

В рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов под председательством директора института Диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ (ЭНЦ), член-корр. РАМН, проф. Шестаковой М.В. 29 мая 2012 года состоялся экспертный совет, посвященный внедрению в лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) инновационной терапии, основанной на инкретинах. Ведущие эксперты ЭНЦ и главные эндокринологи регионов (Галстян Г.Р., Анциферов М.Б., Бонадрь И.А., Бова Е.В., Валеева Ф.В., Догадин С.А., Славицкая Е.С., Яновская М.Е., Халимов Ю.Ш.) обсудили проблемы, стоящие перед медицинским сообществом в контексте внедрения новых алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с СД2 и применения инновационных препаратов в широкой клинической практике.

Основой для дискуссии стали вопросы, активно обсуждающиеся профессиональным диабетологическим сообществом: оптимизация лечения СД2 с достижением индивидуальных целей гликемического контроля и использование инкретин-направленной терапии (потенциально не оказывающей негативного влияния на сердечно-сосудистые риски).

Заседание было открыто выступлением член-корр. РАМН, проф. М.В. Шестаковой, в котором были затронуты проблемы современного подхода к терапии СД2 на основе международных клинических рекомендаций. Особое место в докладе занял принцип «ABCDE», разработанный Британским национальным институтом здоровья NICE (National institute for health and clinical excellence) и затрагивающий основные аспекты, влияющие на выбор сахароснижающей терапии: A-age (возраст), B-body weight (масса тела), C-complications (осложнения), D-duration (длительность), E-etiology (этиология). Отмечено, что индивидуализированный подход к терапии стал новой парадигмой в лечении СД2, а современная сахароснижающая терапия должна обладать такими важными качествами, как:

- эффективность и безопасность в любом возрасте (особенно у пациентов старшей возрастной группы и пожилых);

- нейтральное влияние на массу тела (возможно даже снижение);
- отсутствие негативного влияния на другие органы и системы (почки, печень, сердечно-сосудистую систему);
- сохранение эффективности независимо от длительности заболевания;
- этиотропный механизм действия.

Инновационная группа сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП)-4 соответствует всем предъявляемым условиям, при этом особые преимущества могут получить пожилые пациенты, для которых безопасность проводимого лечения (особенно снижение риска гипогликемий) является основополагающим требованием [1]. Более того, согласно последним рекомендациям Европейской рабочей группы по терапии пожилых пациентов с СД2, ингибиторы ДПП-4 включены в первую линию терапии как альтернатива метформину [2]. Ингибиторы ДПП-4 могут применяться как на старте заболевания (в монотерапии или в составе комбинации), так и у пациентов с большой длительностью СД2, в том числе находящихся на инсулинотерапии. При этом сочетание ингибитора ДПП-4 с метформином по сравнению с самой традиционной комбинацией сульфонилмочевина+метформин характеризуется снижением количества гипогликемий при отсутствии увеличения массы тела [3]. В определенном смысле можно говорить о некотором «вытеснении» ингибиторами ДПП-4 препаратов сульфонилмочевины с условного дебюта СД2 на более поздние сроки заболевания. Это оправдано с точки зрения механизма действия препаратов: ингибиторы ДПП-4 обеспечивают умеренное глюкозозависимое повышение инсулинсекреторной активности β -клеток «по потребности», в то время как препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина вне зависимости от уровня гликемии, тем самым приводя к риску гипогликемии и увеличению веса.

Следующий этап дискуссии был посвящен вопросам внедрения новых рекомендаций терапии СД2 в ус-

ловиях реальной клинической практики с фокусом на применение инновационных препаратов. Во вступительном слове проф. Г.Р. Галстян (Москва) обозначил основные барьеры в назначении новых классов препаратов. Эти препятствия были разделены на три основные группы: со стороны пациента, со стороны врача и со стороны системы здравоохранения, в т.ч. организационного характера.

К сожалению, традиционной проблемой со стороны пациента с СД2 является низкая приверженность лечению (в том числе вследствие низкой осведомленности о рисках заболевания, необходимости пожизненного приема препаратов, нежелания менять привычный образ жизни, страха гипогликемий и т.д.).

Относительная инертность в отношении новых сахароснижающих препаратов со стороны медицинских работников была обозначена как ключевая проблема, которая обусловлена рядом факторов. Помимо недостаточной осведомленности о современных подходах и требованиях к терапии, признано, что определяющие причины являются организационными: нехватка времени для работы с пациентом, зависимость от административных стандартов, проблемы профессионального выгорания. При этом именно врач, определяя индивидуальную тактику лечения пациента, имеет реальную возможность улучшить прогноз заболевания в каждом конкретном случае.

Основными проблемами со стороны органов здравоохранения являются зависимость от бюджета, сложности в распределении финансов, нацеленность на лечение осложнений СД (а не на их профилактику и улучшение прогноза заболевания), недостаточное взаимодействие с сообществами врачей и пациентов и, как следствие вышеупомянутых проблем, – несбалансированность затрат на лечение.

Программа экспертного совета была продолжена докладом проф. М.Б. Анциферова (Москва), который представил информацию по эффективности применения фиксированной комбинации метформина и ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) в условиях реальной клинической практики в г.Москве. Согласно представленным данным, за период 12 месяцев более чем у четырех тысяч пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина, была получена существенная положительная динамика: гликемия натощак снизилась в среднем на 2,4 ммоль/л, а средний уровень HbA_{1c} – на 1,5%. Важно, что помимо эффективного сахароснижающего действия были получены и другие положительные эффекты: снижение частоты эпизодов гипогликемий в 5 раз, отсутствие негативного влияния на динамику массы тела (напротив, с тенденцией к снижению в среднем на 4 кг), а также умеренное снижение показателей артериального давления.

Выступление проф. С.А. Догадина (Красноярск) содержало информацию о лекарственном обеспечении больных СД в Красноярском крае. На диспансерном учете по СД2 состоит 2,3% населения, при этом регистрируется стойкое повышение ежегодного прироста

числа больных. В крае отмечается тенденция к увеличению использования инновационных препаратов: в частности, частота применения ингибиторов ДПП-4 в 2011 г. по сравнению с 2010 г. увеличилась в 2 раза. Однако по-прежнему доля ингибиторов ДПП-4 в структуре пероральной сахароснижающей терапии в регионе составляет менее 1%. Это связано с тем, что региональные льготные закупки ориентируются на стандарты лечения, выпущенные еще в 2007 г., в которых отсутствовала информация о внедренных позже 2007 г. инновационных препаратах. Несомненно, что для повышения качества оказываемой больным медицинской помощи и обеспечения пациентов современными эффективными сахароснижающими средствами необходимо обновление федеральных стандартов по лечению СД2.

Ситуацию в г.Санкт-Петербурге осветил проф. Ю.Ш. Халимов. Докладчик представил информацию о 111 230 зарегистрированных в городе пациентах и отметил, что доля ингибиторов ДПП-4 (как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином) в структуре закупок пероральных сахароснижающих препаратов для больных СД2 составляет порядка 11%. Также были представлены данные наблюдательной программы применения одной из наиболее обоснованных комбинаций сахароснижающих средств (метформин и ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин) в условиях реальной клинической практики. В результате применения комбинации вилдаглиптина и метформина была получена положительная динамика в отношении снижения уровня HbA_{1c} и гликемии натощак, снижение частоты гипогликемических эпизодов (на фоне нейтрального влияния на массу тела). При этом очень важно, что хорошая степень удовлетворенности лечением отмечена более чем у 90% пациентов.

Проф. И.А. Бондарь (Новосибирск) осветила вопросы безопасности терапии ингибиторами ДПП-4 в целом [4–6]. Но особенно были отмечены преимущества для пациентов из групп высокого риска, а также вопросы управления кардиоваскулярными рисками у пациентов с СД2 [7–8]. Было отмечено, что ингибиторы ДПП-4 показали свою безопасность в отношении снижения риска гипогликемий по сравнению с традиционными сахароснижающими препаратами, что особенно актуально в группах риска (пациенты старше 75 лет; лица, соблюдающие религиозные посты с длительными «голодными» промежутками без приема пищи, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, комбинация с инсулинотерапией) [9–11]. К настоящему времени новый класс ингибиторов ДПП-4 с учетом их эффективности и безопасности вошел во все современные международные и отечественные рекомендации по лечению СД2, что нашло свое отражение в последнем пятом (2011 г.) издании «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [12].

Таким образом, на фоне доказанной сахароснижающей эффективности неоспоримым преимуществом ингибиторов ДПП-4 по сравнению с традиционно используемыми препаратами (в частности, сульфонилмочевинной) является минимальный риск гипогли-

кемий, отсутствие прибавки массы тела, что особенно важно для пациентов групп риска (собственно говоря, для огромного большинства больных старшей возрастной группы и пожилых). При этом в большинстве регионов РФ частота назначения ингибиторов ДПП-4 составляет не более 1%.

По согласованному мнению экспертов, повышению доступности инновационных препаратов широким слоям населения могло бы способствовать принятие новых стандартов терапии СД2 на федеральном уровне и их соответствие алгоритмам лечения, предложенным Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) и международными рекомендациями по лечению СД2 [13–15].

Требования по улучшению качества оказываемой медицинской помощи диктуют необходимость сведения двухканальной системы льготы (федеральный и региональный уровень) в единую и возможности включения в списки жизненноважных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) инновационных препаратов инкретинового ряда. Также необходим фармакоэкономический анализ применения инновационных препаратов и доведение результатов данных исследований до представителей органов здравоохранения.

В ходе развернувшейся после докладов дискуссии было отмечено, что важнейшей составляющей успеха терапии является наиболее полное вовлечение пациента в процесс терапии. Ориентированный на конкретного пациента подход к лечению СД, наряду с РАЭ, провозглашен ведущими мировыми профессиональными сообществами [13–14]. Для этого необходимо подробное информирование пациента о заболевании, современных возможностях эффективного и безопасного лечения. По мнению экспертов, качество оказываемой медицинской помощи и контакт между врачом и пациентом могут быть улучшены за счет увеличения времени приема одного пациента, что потребует ограничения числа пациентов при повышении тарифов за визит, а также

структурирования времени визита. Как следствие, обсуждался вопрос передачи части полномочий по ведению пациентов с СД2 врачам общей практики. Предполагается, что весьма полезным и эффективным будет создание информационных материалов для врачей, пациентов и их родственников, описывающих механизм действия препаратов и содержащих данные об их эффективности и безопасности.

Таким образом, по согласованному мнению экспертов основными барьерами на пути к расширению использования инновационных препаратов и оптимизации лечения пациентов являются:

1. фактическое сведение терапии СД2 только к контролю гликемии (недооценка других рисков, в первую очередь сердечно-сосудистых);
2. отсутствие инновационных препаратов (в частности ингибиторов ДПП-4) в федеральных списках лекарственных средств и стандартах терапии;
3. зависимость выбора терапии не от клинических нужд пациента (индивидуальные цели лечения, наличие осложнений, риск гипогликемии), а от факта наличия или отсутствия препарата в льготных списках.

Итогом совещания экспертной группы стало заключение, что терапия инновационными препаратами с минимальным риском гипогликемий – ингибиторами ДПП-4 эффективна, безопасна, имеет дополнительные преимущества для пациентов (особенно в группах высокого риска). Целесообразным является применение ингибиторов ДПП-4 на всех этапах терапии СД2 и включение их в стандарты терапии и федеральные льготные списки. Информирование пациента обо всех возможных опциях лечения – как о традиционных препаратах, входящих в льготный список, так и об инновационных препаратах – обуславливает вовлеченность пациента в процесс лечения, позволяет повысить эффективность терапии и переводит качество оказания медицинской помощи пациентам с СД2 на новый уровень.

Список литературы

1. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):55-64. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01325.x.
2. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab.* 2011 Nov;37 Suppl 3:S27-38.
3. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Feb;11(2):157-166.
4. Ligueros-Saylan M, Schweizer A, Dickinson S, Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1): S303.
5. Kothny W, Schweizer A, Dickinson S, Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S301.
6. Foley J, Hoffmann P, Ligueros-Saylan M, Schweizer A, Kothny W. Lack of vildagliptin effects on the immune system. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1): S304-S305.
7. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Glynn RJ. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension.* 2000 Nov;36(5):801-807.
8. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1389-1394.
9. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain:

- results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Sep;12(9):780-789.
10. Devendra D, Gohel B, Bravis V, Hui E, Salih S, Mehar S, Hasanein M. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract.* 2009 Oct;63(10):1446-1450. Epub 2009 Aug 12.
 11. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007 Jun;50(6):1148-1155. Epub 2007 Mar 27.
 12. Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AnA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, Kuraeva TL, Lipatov DV, Mayorov AYu, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYu, Shamkhalova MSh, Jarek-Martynova IR. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom.* 5th ed. *Diabetes mellitus.* 2011;(suppl.1):4-72.
 13. Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AYu, Mkrtumyan AM, Petunina NF, Sukhareva OYu. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;(4):6-17
 14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012 Jun;35(6):1364-1379. Epub 2012 Apr 19.
 15. International Diabetes Federation. *Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes.* Available from: <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes>.