

# Современные аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа — фокус на ингибиторы ДПП-4

Скворцов В. В., Тумаренко А. В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Волгоград

Сахарный диабет — заболевание эндокринной системы, обусловленное абсолютной и/или относительной инсулиновой недостаточностью. Под абсолютной инсулиновой недостаточностью понимается сниженная секреция инсулина, под относительной — потеря, в той или иной степени, чувствительности инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина.

## Диагностика СД

Согласно критериям ВОЗ, диагноз сахарного диабета устанавливается по оральному тесту толерантности к глюкозе (ОГТТ, ТТГ), когда прием натошак 75 г глюкозы вызывает гипергликемию через 2 часа более 11,1 ммоль/л.

Если в ОГТТ гликемия натошак не превышает 6,7 ммоль/л, через 2 часа после приема глюкозы выше 7,8, но не более 11,1 ммоль/л, такое состояние называют нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ).

При этом толерантность к глюкозе может восстановиться или остаться нарушенной на неопределенно долгое время.

Используются тест-полоски для определения гликемии в капиллярной крови, которые, реагируя с кровью, изменяют свой цвет в зависимости от уровня гликемии.

В последние 15–20 лет стали широко использоваться портативные аппараты-глюкометры для определения гликемии в домашних условиях («Сателлит», «Эсприт», «Аккучек» и др.)

Глюкозурия в норме отсутствует и определяется с помощью специальных тест-полосок с нанесенной на них глюкозооксидазой; полоска меняет цвет в зависимости от уровня глюкозы в моче. При этом у больных диабетом с ХПН глюкозурия может отсутствовать даже на фоне высокой гипергликемии.

Гликозилированный гемоглобин (гликированный гемоглобин, HbA<sub>1c</sub>), т.е. гемоглобин, необратимо связанный с глюкозой, отражает степень компенса-

Таблица 1

Отличия между СД 1 и 2 типов

Признаки	СД 1 типа	СД 2 типа
Возраст начала болезни	До 30 лет	После 40 лет
Масса тела	Дефицит	Ожирение
Начало болезни	Острое	Постепенное
Сезонность заболевания	Осень-зима	Нет
Течение	Лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Выражен	Не характерен
Биохимия крови	Высокая гипергликемия, кетоновые тела	Умеренная гипергликемия, кетоза нет
Состав мочи	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Инсулин и С-пептид плазмы	Снижены	В норме, часто повышены, снижены при длительном течении
Антитела к клеткам островков	Выявляются у 80–90% в первые недели заболевания	Отсутствуют
Иммуногенетика	HLA DR3-B8, DR4-B15, B15	Не отличается от здоровой популяции
Таблетированные ССП	Неэффективны	Эффективны

ции СД диабета за последние 8–12 недель. В норме его уровень составляет 5–8%, а его повышение, например, более 10% указывает на плохую компенсацию диабета в последнее время.

### Проблемы фармакотерапии СД 2 типа

Используют диетотерапию, пероральные сахароснижающие препараты, на конечных этапах при развитии инсулинпотребности — инсулин.

Основные принципы диеты: индивидуальный подбор суточной калорийности; исключение легкоусвояемых углеводов; дробное питание с равномерным распределением калорий и углеводов. Пищу принимают 4–5 раз в день, что содействует лучшему её усвоению при минимальной гипергликемии и глюкозурии.

Набор продуктов составляют по таблицам с учётом содержания хлебных единиц (ХЕ, 1 ХЕ приблизительно соответствует 1,5 вводимых ЕД инсулина). Целесообразно включать в рацион питания продукты, богатые пищевыми волокнами. Содержание в пище поваренной соли не должно превышать 10 г/сут ввиду склонности больных СД к артериальной гипертензии, сосудистым и почечным поражениям.

Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) подразделяются на группы по способу их воздействия на патогенез сахарного диабета. Исходя из этого, выделяют:

1. Препараты, снижающие резистентность тканей к инсулину (инсулинсенситайзеры). Они понижают образование глюкозы в печени, усиливают утилизацию глюкозы тканями. К данной группе относятся бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон).
2. Препараты, подавляющие всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В эту группу входят ингибиторы альфа-глюкозидазы.
3. Препараты, усиливающие секрецию инсулина. Они стимулируют синтез и выделение инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы (секретагоги, секретогены). К ним относятся препараты сульфонилмочевины и несульфонилмочевинные глиниды (натеглинид, репаглинид) [1–3].

**Бигуаниды** являются производными гуанидина и усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами, стимулируют продукцию лактата в мышцах и/или органах брюшной полости и поэтому у части больных, получающих бигуаниды, повышен уровень

лактата. Молочнокислый ацидоз часто наблюдался на фоне приёма феноформина и буформина, которые поэтому были сняты с производства.

На сегодня только метформин используется в клинической практике. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано при СД у тучных, облегчая таким образом соблюдение диеты и способствуя снижению массы тела. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Главным эффектом метформина является повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление продукции глюкозы печенью, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в ЖКТ. Существуют и дополнительные эффекты этого препарата, он положительно влияет на жировой обмен, свёртываемость крови и АД.

Лечение начинают с минимальных доз — 0,25–0,5 г утром, в дальнейшем дозу можно увеличить до 0,5–0,75 г на прием, назначая препарат 3 раза в день. Лечение бигуанидами необходимо сразу отменить, когда у больного остро развивается заболевание почек, печени или сердечно-легочная недостаточность.

**Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы** — средства, которые конкурируют с пищевыми углеводами за связывающие центры ферментов ЖКТ, участвующих в расщеплении и всасывании углеводов, то есть являются конкурентными ингибиторами.

Под действием акарбозы количество поглощаемых углеводов не уменьшается, но их всасывание значительно замедляется, тем самым предотвращая резкое повышение сахара крови после еды. При этом препарат практически не расщепляется и не всасывается в кровь.

Акарбоза не стимулирует секрецию инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, поэтому не приводит к гиперинсулинемии, не вызывает гипогликемии. Замедление всасывания глюкозы в кровь под влиянием данного препарата облегчает функционирование поджелудочной железы и предохраняет ее от истощения.

**Сульфаниламидные препараты** являются производными сульфонилмочевины. Их сахароснижающее действие обусловлено стимулирующим влиянием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, повышением чувствительности к инсулину инсулинзависимых тканей путём воздействия на рецепторы к инсулину, увеличением синтеза и накопления гликогена, снижением глюконеогенеза. Препараты оказывают также антилипидное действие.

Глибенкламид, таблетки по 5 мг — один из сильных и часто используемых сульфаниламидов. Назначается, как правило, два раза в день, утром и вечером. Современная фармацевтическая форма — микронизированный Манинил по 1,75 и 3,5 мг, он лучше переносится и более мощно действует.

Глипизид (диабенез, минидиаб), таблетки по 5 мг. Подобно глибенкламиду, длительность его действия достигает 10 часов, и потому он обычно назначается два раза в день.

Гликлазид, таблетки по 80 мг — его фармакокинетические параметры находятся между параметрами глибенкламида и глипизиды. Обычно назначается два раза в день, сейчас имеется гликлазид МВ (модифицированного высвобождения), его принимают по 30 мг 1 раз в день.

Гликвидон, таблетки по 30 и 60 мг. Препарат метаболизируется печенью полностью до неактивной формы, поэтому может применяться при хронической почечной недостаточности. Его приём не сопровождается развитием тяжёлой гипогликемии, и поэтому он особенно показан пожилым больным.

К современным сульфаниламидам 3 поколения относится глимепирид, таблетки по 1, 2, 3, 4 мг. Обладает мощным пролонгированным гипогликемизирующим действием, близким к Маниниту. Применяется 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 6 мг.

Показано потенцирование эффектов сульфаниламидов при сочетании их с бигуанидами. Выпускаются их комбинированные препараты под названиями Глибомет и Глюкованс [1–3].

**Глиниды** — это прандиальные регуляторы, короткодействующие препараты, реализующие свои сахароснижающие свойства путем острой стимуляции секреции инсулина, что позволяет эффективно контролировать уровень гликемии после еды.

Механизм их действия заключается в закрытии АТФ-чувствительных  $K^+$  каналов в клетках поджелудочной железы, что способствует деполяризации и открытию  $Ca^{++}$  каналов, в связи с чем увеличивается поступление кальция в  $\beta$ -клетки, что, в свою очередь, приводит к секреции инсулина.

Действие глинидов сопоставимо по силе действия с Манинилом, но реализуют данный эффект эти группы препаратов через различные места связывания на поверхности  $\beta$ -клетки.

Репаглинид быстро снижает уровень глюкозы в крови путём стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью препарата закрывать АТФ-зависимые каналы в мембранах  $\beta$ -клеток за счёт воздействия на специфиче-

ские рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками.

Секреция инсулина, стимулируемая репаглинидом и натеглинидом, приводит к эффективному снижению пиков концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое повышение гликемии после еды. При пропуске приёма пищи эти препараты не применяются [1–3].

К относительно новой группе относятся **инкретиномиметики** (агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1).

Регуляция уровня глюкозы в крови, помимо инсулина и глюкагона, зависит от гормонов инкретинов, вырабатываемых в кишечнике в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено именно эффектом инкретинов.

Основными представителями инкретинов являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Поступление пищи в пищеварительный тракт быстро стимулирует выброс ГИП и ГПП-1. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет неинсулиновых механизмов путём замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи. При СД 2 типа содержание инкретинов и их эффект снижены, а уровень глюкозы в крови повышен. Способность ГПП-1 вызывать улучшение показателей гликемического контроля представляет интерес в плане лечения СД 2 типа [1, 2].

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата ( $\text{цАМФ}$ ) стимулируют рецепторы ГПП-1 ( $\text{рГПП-1}$ ), что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из  $\beta$ -клеток. Повышение уровня  $\text{цАМФ}$ , таким образом, является первичным медиатором ГПП-1 индуцированной секреции инсулина. ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует  $\beta$ -клеточной пролиферации через активацию  $\text{рГПП-1}$ . ГПП-1 также потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточных путей.

Улучшение гликемии после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции  $\beta$ -клеток. ГПП-1 обладает дополнитель-

ным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на панкреас и желудок. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует усвоению глюкозы жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона [2, 3].

Увеличение массы  $\beta$ -клеток и уменьшение их апоптоза является ценным качеством ГПП-1 и представляет особый интерес для лечения СД 2 типа, т.к. основным патофизиологическим механизмом является именно прогрессирующая бета-клеточная дисфункция.

К инкретиномиметикам, используемым в терапии СД 2 типа, относятся 2 класса препаратов: агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы ДПП-4, разрушающей ГПП-1 (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Эксенатид (Баета) был выделен из слюны гигантской ящерицы *Gila monster*. При подкожном введении эксенатида пик его концентрации в плазме достигается через 2–3 часа, а период полужизни равен 2–6 часам. Это позволяет проводить терапию в виде двух подкожных инъекций в день перед завтраком и ужином. Создан Эксенатид ЛАР, вводимый 1 раз в неделю. Разработанные препараты ГПП-1 не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения.

Этого недостатка лишены препараты из группы **ингибиторов ДПП-4. Препараты этой группы за счёт подавления активности ДПП-4 повышают концентрацию инкретин**ов (в первую очередь, ГПП-1), которые секретируются в кишечнике в течение суток в ответ на приём пищи. При нормальном и повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и снижают секрецию глюкагона, что нормализует гликемию. При низком уровне сахара крови действие инкретиннов на выработку инсулина и глюкагона отсутствует. Препараты выпускаются в таблетированной форме, назначаются 1–2 раза в день, что повышает комплаенс пациентов [2, 3].

К числу ингибиторов ДПП-4 относится вилдаглиптин (Галвус, фирма Новартис), рекомендованный FDA (США) и ЕС для лечения СД 2-го типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, тиазолидиндионами и производными сульфаниламочевины. Ингибиторы ДПП-4 не назначают при нарушении функции печени, беременности, лактации и больным моложе 18 лет. Обычная доза Галвуса составляет 50 мг 1–2 раза в сутки [2, 3].

Перспективной представляется комбинация ингибиторов ДПП-4 и метформина, что позволяет

воздействовать на основные патогенетические механизмы СД 2-го типа — инсулинорезистентность, секреторный ответ  $\beta$ -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью.

В ходе международных клинических исследований с участием свыше 22 тыс. больных сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе показана эффективность вилдаглиптина (Галвуса) при применении его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Одним из основных преимуществ этих препаратов является возможность их применения в группах пожилых пациентов, пациентов с гипертензией и нарушением почечной функции средней тяжести, пациентов группы сердечно-сосудистого риска. Вилдаглиптин можно комбинировать с любым сахароснижающим препаратом, в том числе и с инсулином [2, 3, 9].

*Dejager S. и соавт.* (2007 г.) изучали эффективность препарата в ходе плацебо-контролируемого исследования длительностью 24 недели с участием 632 пациентов. После рандомизации в основной группе больные получали вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки либо по 50–100 мг однократно. По сравнению с исходными данными показатели  $HbA_{1c}$  снизились соответственно на  $0,7 \pm 0,1\%$ ;  $0,8 \pm 0,2\%$  и  $0,9 \pm 0,1\%$ . Кроме того, в основной группе отмечено снижение массы тела соответственно на  $-1,8$ ,  $-0,3$  и  $-0,8$  кг; на фоне плацебо масса тела снизилась на 1,4 кг [5].

Исследование, проведенное *Shweizer A. и соавт.*, показало, что при старте медикаментозной терапии назначение препарата Галвус в сравнении с метформином обеспечивает достоверное, клинически значимое и дозозависимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1,1% при дозе 50 мг 2 раза в сутки. При этом существенно снизилась частота желудочно-кишечных побочных явлений в группе терапии вилдаглиптином в сравнении с терапией метформином оказалась значительно менее выраженной. Масса тела у пациентов обеих групп оставалась стабильной с тенденцией к снижению. Таким образом, вилдаглиптин является альтернативой метформину при старте терапии диабета [9].

В исследовании *Rosenstock J. с соавт.* было показано, что вилдаглиптин является и альтернативой тиазолидиндионам при старте терапии сахарного диабета. Галвус обеспечил аналогичное снижение уровня  $HbA_{1c}$ , как и росиглитазон, на 0,9%. При этом через 24 недели разница в динамике массы тела на терапии росиглитазоном и вилдаглиптином составила 2,8 кг, с повышением массы тела в среднем на 1,6–1,7 кг в группе терапии росиглитазоном и снижением

на 0,3–1,1 кг в группе терапии вилдаглиптином. Кроме того, терапия вилдаглиптином не связана с развитием отёков и остеопороза, и её можно назначать пациентам из группы сердечно-сосудистого риска. Таким образом, Галвус является альтернативой тиазолидиндионам при старте и продолжении терапии сахарного диабета 2 типа [9].

В клинических исследованиях вилдаглиптин был эффективен и хорошо переносился пациентами с сахарным диабетом 2 типа, находящимися на терапии препаратами сульфонилмочевины. Комбинированная терапия вилдаглиптином и глимепиридом приводила к снижению уровня  $HbA_{1c}$  на  $0,7 \pm 0,1\%$  по сравнению с монотерапией глимепиридом. Помимо этого, на фоне данной комбинированной терапии не зафиксировано повышения массы тела у пациентов, что также ассоциировалось с минимальным риском развития эпизодов гипогликемии [6].

*Fonseca V. и соавт.* изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в сутки) к инсулину (средняя суточная доза составляла 82 ЕД.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень гликированного гемоглобина в среднем составлял 8,4%) в течение 24-х недель. К концу наблюдения значения уровня гликированного гемоглобина в основной группе снизились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) — всего на 0,2%. Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности альфа-клеток поджелудочной железы к глюкозе [4, 5].

Имеется ряд статей, в которых доказана целесообразность сочетанной терапии вилдаглиптина с метформином. Вилдаглиптин в комбинации с метформином оказывает синергичное влияние на синтез и активность ГПП-1 [7, 8], обеспечивает эффективный гликемический контроль без риска развития гипогликемий и повышения массы тела.

Нужно отметить, что при комбинированном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны ЖКТ наблюдались гораздо реже, чем на фоне монотерапии метформином [7].

Преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. В странах Евросоюза вилдаглиптин/метформин (Eucreas) используется с 2007 г., в Российской Федерации препарат ГалвусМет зарегистрирован в марте 2009 г. Препараты Галвус и ГалвусМет уже широко используются более чем в 50 странах мира [2, 3].

В 2007 году Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация изучения диабета (EASD) совместно разработали основанный на доказательствах **консенсусный алгоритм** по лечению сахарного диабета типа 2. Целью создания данного алгоритма было облегчение для практического врача выбора оптимальных режимов лечения из постоянно расширяющегося списка сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Новая редакция консенсусного алгоритма включает и недавно полученные доказательства преимуществ и недостатков использования тиазолидиндионов, а также определяет ингибиторов ДПП-4, которые сравнительно недавно были включены в список препаратов, рекомендованных для лечения диабета типа 2 [2, 3, 9].

Новые данные предполагают, что использование пиоглитазона и, в особенности, росиглитазона несёт с собой потенциальные риски, что может привести к увеличению частоты инфарктов миокарда. По этой причине, в уточнённых рекомендациях говорится о более осторожном применении тиазолидиндионов, в особенности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или с высоким риском ее возникновения.

Предварительный анализ результатов исследования RECORD показал увеличение риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при применении росиглитазона (HR, 2.15; 95% CI, 1.30–3.57), однако значимое влияние на частоту инфарктов миокарда отсутствовало (HR, 1.17; 95% CI, 0.75–1.82).

Как росиглитазон, так и пиоглитазон были ассоциированы с увеличением риска переломов, особенно у женщин. Главным образом это касается дистальных отделов конечностей (предплечье, кисть, запястье, стопа, кости голени) [2, 3, 9].

Авторы рекомендаций приходят к заключению о том, что свидетельства о повышении риска ХСН или переломов при использовании тиазолидиндионов недостаточны для того, чтобы отказаться от их использования, и в алгоритме они являются возможными препаратами второй линии, поскольку вызывают гипогликемии намного реже, чем другие препараты второй линии.

Обновлённые рекомендации в целом сохраняют принципы и подходы оригинального алгоритма, включая необходимость жёсткого контроля гликемии в пределах нормальных значений или настолько близко к ним, насколько это возможно без ущерба для безопасности лечения; начало интенсивной модификации образа жизни и назначение метформина с момента постановки диагноза; быстрое добавление других препаратов и изменение режимов лечения

в случае, если целевые уровни гликемии не достигнуты; и добавление инсулина у пациентов, не достигающих целевых уровней  $HbA_{1c}$  [2, 3, 9].

В оригинальном консенсусном алгоритме предполагалось назначение глитазонов, инсулина или препаратов сульфонилмочевины, если изменение образа жизни и метформин не позволяли достичь целевого уровня  $HbA_{1c}$ .

Пересмотренный алгоритм в качестве возможной опции включает также и ингибитор дипептидилпептидазы-4. При его применении ожидаемое снижение уровня  $HbA_{1c}$  составляет 0,5–0,8%. Преимущества ингибитора ДПП-4 заключаются в отсутствии влияния на массу тела, недостатки — дороговизна и ограниченный клинический опыт применения [2, 3, 9].

Поскольку прогрессирование сахарного диабета 2 типа характеризуется развитием инсулинпотребности, проводится **терапия инсулином**. Своевременно начатая и адекватная инсулинотерапия позволяет в 75–90% случаев добиться временной ремиссии (т.н. «медовый месяц»), а в дальнейшем стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений [1–3].

Существуют разные режимы инъекций инсулина, наиболее приемлемыми являются два из них:

1. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приёмами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) перед завтраком и перед сном.
2. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приёмами пищи и инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) только перед сном.

Суточную дозу инсулина короткого действия (ИКД) распределяют так: 40% вводят перед завтраком, 30% перед обедом и 30% перед ужином. Общая суточная доза инсулина примерно равна 0,6–1,0 ЕД./кг, а соотношение количества ИКД и инсулина продолжительного действия (ИПД) составляет 25% и 75% соответственно. Под контролем гликемии натощак ( $6.00$ ) следует корректировать дозу ИПД, введенного перед сном, по уровню гликемии перед обедом ( $13.00$ ) корректируют дозу инсулина ИПД, введенного перед завтраком. Доза ИКД корректируется под контролем постпрандиальной гликемии [1–3].

Инъекции инсулина короткого действия можно делать многократно с помощью шприца-ручки типа «Новопен», который имеет атравматичную иглу и управляется инсулиновыми патронами-картриджами типа «Пенфилл». Инсулин набирают нажатием спе-

циальной кнопки на колпачке шприца-ручки (при 1 нажатии набирается 2 МЕ инсулина).

Разработаны системы, снабженные таймерами для контроля последней введенной дозы и времени с момента инъекции («Инново», фирмы Ново Нордиск). Получены аналоги инсулина короткого действия с более быстрым достижением пика эффективности и более короткой продолжительностью эффекта (Аспарт, Лизпро, Новорапид) для лучшего контроля за гликемией после еды и снижения частоты гипогликемии в ночные часы [2, 3].

Ряду фирм удалось создать формы инсулина в виде мелкодисперсных частиц, вводимых в дыхательные пути с помощью специальных ингаляторов и адсорбируемых в тканях лёгких. Первый такой препарат (Exubera) разрешён к применению в США в 2006 г. Фармакокинетика ингаляционного инсулина близка к быстродействующим аналогам инсулина (начало действия — через 10–20 мин, пик — через 2 часа). Применяется перед основными приёмами пищи в комбинации с инсулином пролонгированного действия или с метформином, тиазолидиндионом (возможно у части больных с СД 2 типа).

Преимуществами такой формы введения инсулина являются: решение проблемы страха инъекций и фармакокинетика — лучшая, чем у обычного ИКД (близок к короткодействующим аналогам, таким как Аспарт и Лизпро).

В числе возможных путей излечения диабета можно назвать следующие:

- Трансплантация поджелудочной железы или  $\beta$ -клеток. Такая операция успешна лишь в том случае, если пациент пожизненно принимает иммуносупрессанты, препятствующие реакции отторжения. По сравнению с общепринятым лечением трансплантация не увеличивает продолжительность жизни, но повышает её качество, сводит к нулю вероятность гипогликемий. Она считается оправданной у пациентов с сахарным диабетом, которым уже проведена пересадка почки при диабетической нефропатии. Трансплантация  $\beta$ -клеток технически проще и безопаснее, чем пересадка всей железы.
- «Искусственная  $\beta$ -клетка». Разрабатываемое устройство напоминает дозатор инсулина (инсулиновую помпу), но, в отличие от последнего, имеет систему обратной связи. Снабжено подкожным (или внутривенным) сенсором глюкозы и процессором, который регулирует подачу инсулина в зависимости от гликемии [1, 2].

## Литература

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. Москва, 2003.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. Москва, 2007.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007.
4. Fonseca V., *et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:1148–1155.
5. Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. *et al.* Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55 (suppl 1): A111.
6. Garber A.G., *et al.* Efficacy and Tolerability of Vildagliptin Added to a Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes. Presented at ADA, 22–26 June 2007 (Abstract 501-P).
7. Croxtall J.D., Keam S.J. Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008; 68 (16): 2387–2409.
8. Halimi S., Schweizer A., Minic B. *et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4 (3): 481–492.
9. Материалы сайтов [health-ua.com](http://health-ua.com), [health-ua.org](http://health-ua.org).