

УДК615.252+616.379-008.64+616.34

І.О. КОСТИЦЬКА, к. мед. н., доцент

/ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»/

Застосування інгібіторів дипептидилпептидази-4 у хворих на цукровий діабет 2-го типу з порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка

Резюме

Оцінити динаміку моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 2-го типу з початковими стадіями гастроінтестинальної форми діабетичної автономної нейропатії, а також можливість застосування антидіабетичного препарату ситагліптину з групи інгібіторів дипептидилпептидази – 4.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетичний гастропарез, моторно-евакуаторна функція шлунка, інгібітори дипептидилпептидази-4, ситагліптин

Першочергове завдання осіб, хворих на цукровий діабет (ЦД) – ретельний контроль вуглеводного обміну з метою запобігання розвитку і прогресуванню хронічних ускладнень. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні патофізіологічних механізмів їх розвитку проблема підвищення ефективності лікування залишається актуальною. На сьогодні традиційні методи терапії, такі як зміна способу життя, раціональна дієтотерапія, дозоване фізичне навантаження, застосування препаратів з групи похідних сульфонілсечовини і метформіну за короткий період часу стають малоефективними. Неупинно зростає кількість нових класів пероральних цукрознижувальних засобів, науковці світу проводять постійний пошук нових технологій для уникнення хронічних ускладнень ЦД 2-го типу, сприяючи зниженню рівня інвалідації осіб працездатного віку, а також покращуючи якість життя пацієнтів. Використання різноманітних комбінацій антидіабетичних засобів у комплексі з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) забезпечує можливість подальшого покращення глікемічного контролю та кінцевий результат – зниження ризику розвитку серцево-судинних катастроф. Основний механізм їх дії полягає в інактивації ферменту, що розщеплює глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсуліноподібний поліпептид (ГІП), пролонгуючи дію ендогенних інкретинів, які стимулюють синтез інсуліну β -клітинами та інгібують вивільнення глюкагону з α -клітин підшлункової залози [1, 2].

На сьогоднішній день даний клас препаратів займає належне місце на міжнародному і вітчизняному рівнях, і входить до препаратів першої, другої і навіть третьої лінії терапії. У нашій державі діє наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. – уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної

допомоги хворим на ЦД 2-го типу, згідно з рекомендаціями якого слід розглядати додавання іДПП-4 в якості препаратів другої і третьої ліній. Сучасні погляди на досягнення адекватного глікемічного контролю ґрунтуються на великій доказовій базі – результатах міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень, спрямованих на зниження ризику гіпоглікемії, запобігання збільшенню маси тіла з метою зниження ймовірності розвитку ускладнень і рівня смертності серед хворих на ЦД 2-го типу [2, 4, 5]. Встановлено, що ситагліптин – найбільш вивчений препарат класу інкретинів, який дозволяє ефективно контролювати вуглеводний обмін з низьким ризиком розвитку епізодів гіпоглікемії, хорошою переносимістю, нейтральною дією на шлунково-кишковий тракт, масу тіла, а також з низкою позитивних плейотропних властивостей – кардіопротекторним та імуномодельюючим ефектами [3, 7, 8, 10].

Серед вчених проводиться дискусія про можливість побічного впливу даних препаратів на моторно-евакуаторну функцію шлунково-кишкового тракту внаслідок зростання вмісту ГПП-1, який за фізіологічних умов знижує моторику шлунка, сповільнює всмоктування вуглеводів, активує центр насичення центральної нервової системи, зменшує потребу споживання великих об'ємів їжі. Дані властивості відкривають перспективи його прийому особливими групами пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирковою недостатністю і навіть хворих на ЦД 1-го типу чи посттрансплатаційний діабет.

Починаючи з ранніх стадій діабетичного гастропарезу (ДГ) якість життя пацієнтів значно знижується в результаті прогресування симптомів диспепсії, а також лабільності перебігу основного захворювання з частими епізодами гіпо- і гіперглікемії. Дизритмія шлунка створює обмеження у виборі класів таблетованих цукро-

знижувальних препаратів у зв'язку із зростанням ризику тяжких симптомів зниження рівня глюкози крові в результаті сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка і порушення часу початку, піку і кінця дії засобу [6, 9]. Вирішення таких завдань можливе тільки при комплексному обстеженні пацієнтів та індивідуальному підборі лікувального комплексу.

Вивчення моторної функції шлунка на фоні прийому 100 мг ситагліптину чи плацебо протягом двох днів проводилося у невеликої кількості волонтерів (дослідження 2 фази, Мєгск, 2007 р.) [11]. Було доведено, що досліджуваний препарат не знижував функціональну активність шлунка у здорових осіб, а навіть пришвидшував пасаж хімусу, внаслідок зниження рівня постпрандіальної глікемії. Недостатньо відомі особливості впливу ендогенних гормонів інкретинів та іДПП-4 на моторну функцію шлунково-кишкового тракту у хворих на ЦД 2-го типу. Тому метою дослідження було вивчити дію ситагліптину на моторно-евакуаторну функцію шлунка за допомогою ¹³C-октаноєвого дихально-го тесту (¹³C-ОДТ) у даної групи пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу (8 чоловіків і 12 жінок), які у плановому порядку були госпіталізовані для корекції вуглеводного обміну в ендокринологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Середній вік пацієнтів становив 60,2±8,7 років, тривалість ЦД – від 2 років до 10 років, також у 90,0% випадків виявлено симптоми діабетичної полінейропатії, рівень глікемії натщесерце – 8,22±0,14 ммоль/л, постпрандіальний рівень – 11,7±0,83 ммоль/л, показник глікозильованого гемоглобіну – 10,3±0,71%, індекс маси тіла (ІМТ) – 36,2±4,5 кг/м². У всіх обстежених в анамнезі були відсутні захворювання шлунково-кишкового тракту та оперативні втручання на шлунку. Пацієнти отримували у якості монотерапії метформін у добовій дозі 2000 мг. З метою визначення дії препаратів з групи іДПП-4 на моторну функцію шлунка їм було запропоновано проведення ¹³C-ОДТ до і через 3 місяці після додавання до комплексу терапії ситагліптину в дозі 100 мг/добу. Протягом всього періоду обстеження дозування ситагліптину і метформіну не змінювалося. Акцентовано увагу пацієнтів на ретельній реєстрації випадків гіпоглікемії, які вони повинні були фіксувати у щоденниках самоконтролю з описом характерних симптомів і при можливості визначення рівня глюкози крові за допомогою глюкометра, а також ознак диспепсії.

З 20 обстежених у 8 осіб (40,0%) до призначення ситагліптину за результатами ¹³C-ОДТ діагностовано сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка легкого ступеня, показник часу напіввиведення (Т1/2) твердої їжі зі шлунка у дванадцятипалу кишку складав 80–93 хвилини, при нормі 40–75 хвилин, у решти хворих були відсутні зміни функціональної активності шлунка. Сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка можна розцінювати як безсимптомні початкові прояви ДГ, а науковою концепцією патогенетичних механізмів розвитку слід вважати токсичність постпрандіальної гіперглікемії. За результатами досліджень виявлено чіткий взаємозв'язок між показниками рівня глюкози крові і швидкістю шлункового спорожнення: спостеріга-

Таблиця. Результати обстеження пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу з ознаками дизритмії шлунка

Показники	Пацієнти (n=20)		
	До лікування	Через 3 міс.	p
Тривалість ЦД, років	6,2±4,1		
ІМТ, кг/м ²	36,2±4,5	36,1±2,9	<0,1
Симптоми діабетичної полінейропатії, кількість пацієнтів (%)	18 (90,0)		
Вуглеводний обмін:			
Прандіальна глікемія, ммоль/л	8,22±0,14	6,3±0,9	<0,05
Гіпоглікемія, кількість випадків (%)	Не спостерігалось		
Симптоми диспепсії, кількість випадків (%)	4 (20,0)	3 (15,0)	>0,5
¹³ C-ОДТ: T1/2, хв	86,6±6,2	79,7±4,4	<0,1
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	11,7±0,83	9,8±0,26	<0,05

лося уповільнення моторики шлунка на фоні гіперглікемії, а внаслідок гіпоглікемії – прискорення евакуації харчової грудки. Виявлено зворотний зв'язок між показниками постпрандіальної глікемії і швидкістю моторно-евакуаторної функції шлунка, тому всім хворим з відсутністю встановлених причин декомпенсації/лабільності ЦД 2-го типу слід проводити визначення швидкості шлункового спорожнення. При досягненні компенсації вуглеводного обміну виявлено позитивну клінічну динаміку моторної активності верхніх відділів травного тракту.

Результати та їх обговорення

В динаміці через 3 місяці прийому комбінації препаратів метформіну і ситагліптину виявлено достовірне зниження рівня глюкози крові натщесерце (6,3±0,9 ммоль/л проти 8,22±0,14 ммоль/л, p<0,05), постпрандіальної глікемії (9,8±0,26 ммоль/л, 11,7±0,83 ммоль/л, відповідно, p<0,05). При проведенні оцінки побічних ефектів іДПП-4 на моторну функцію шлунка у обстежених хворих з ознаками дизритмії виявлено зменшення частоти диспептичних проявів у одного пацієнта, проте дана динаміка не є достовірною (p<0,1), а покращення моторної функції шлунка можна розцінити як результат нормалізації показників глікемічного контролю: прандіального і постпрандіального показників рівня глюкози крові. Протягом періоду обстеження не було діагностовано жодного епізоду гіпоглікемії, що свідчить про патогенетично обгрунтоване призначення даної комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів. Результати проведеного обстеження наведені у таблиці.

Висновки

Важливим показником ефективності запропонованої терапії комбінацією препаратів метформін і ситагліптин слід вважати досягнення цільових показників рівня глюкози крові, при цьому не відмічалось збільшення маси тіла і явища гіпоглікемії навіть у пацієнтів з підтвердженням за результатами ¹³C-ОДТ зниженням

моторно-евакуаторної функції шлунка легкого і середньої ступенів, а також не було виявлено уповільнення часу початку і максимуму дії даних препаратів.

Отже, призначення комбінованої терапії у складі ситагліптину і метформіну навіть у максимальному дозуванні з метою корекції вуглеводного обміну хворим з ознаками дизритмії шлунка і без них є ефективним і не погіршує стан його моторики. Це свідчить про нейтральну дію іДПП-4 на моторно-евакуаторну функцію шлунково-кишкового тракту. Аналіз даних наукових джерел і отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що ситагліптин – препарат, якому слід надавати перевагу у якості як монотерапії, так і комбінованого лікування, в тому числі пацієнтам з ЦД 2-го типу і початковими проявами гастропарезу.

Список використаної літератури

1. Кравчун Н.А. Многофакторный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа: теоретическое обоснование и применение в клинической практике / Н.А. Кравчун, Л.Г. Полозова // *Диабет. Ожирения. Метаболический синдром.* – 2014. – №1. – С. 62–69.
2. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2-го типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // *Диабет. Ожирения. Метаболический синдром.* – 2012. – №1. – С. 31–33.
3. Тронько М.Д. Оптимальна комбінація для лікування цукрового діабету 2-го типу – інгібітори дипептидилпептидази-4 та метформін // М.Д. Тронько, В.Л. Орленко // *Ендокринологія.* – 2012. – № 1(17). – С. 83–88.
4. Шестакова М.В. Опыт применения ситагліптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2-го типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» / М.В. Шестакова // *Ліки України.* – 2013. – №9–10. – С. 40–44.
5. Arechavleta R. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial *Diabetes / R. Arechavleta, T. Seck, Y. Chen // Obesity and Metabolism.* – 2011. – Vol. 13. – P. 160–168.
6. Camilleri M. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis / M. Camilleri, H.P. Parkman, M.A. Shafiq [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108. – P. 18–37.
7. Charbonnel B. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone / B. Charbonnel, A. Karasik, J. Liu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (12). – P. 2638–2643.
8. Goldstein B.J. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes / B.J. Goldstein, M.N. Feinglos, J.K. Lunceford [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30 (8). – P. 1979–1987.
9. Kaliaki C. Incretin-Based Therapy: a Powerful and Promising Weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus / C. Kaliaki, J. Doupis // *Diabetes Ther.* – 2011. – Vol. 2 (2). – P. 101–121.
10. Pratley R.E. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors / R.E. Pratley, M. Gilbert // *Rev. Diabet. Stud.* – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 73–94.
11. Stevens J.E. The effects of sitagliptin on gastric emptying in healthy humans – a randomized, controlled study / J.E. Stevens, M. Horowitz, C.F. Deacon [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 36 (4). – P. 379–390.

Резюме

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка

И.О. Костицкая

ГВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Оценить динамику моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 2-го типа с начальными стадиями гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, а также возможность применения антидиабетического препарата ситагліптина из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетический гастропарез, моторно-эвакуаторная функция желудка, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ситагліптин

Summary

The Usage of Inhibitors of Dipeptidyl-Peptidase-4 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with the Disturbance of the Motor-Evacuational Function of Stomach

I. Kostitska

Ivano-Frankivsk National Medical University

To evaluate the dynamics of the motor-evacuational function of the stomach in patients with type 2 diabetes with the initial stages of Gastrointestinal forms of diabetic autonomic neuropathy, as well as the possibility of using antidiabetic sitagliptin within the group of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, motor-evacuational function of the stomach, inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, sitagliptin

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.