

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции

¹Трунина Е.Н., ¹Петунина Н.А., ²Чорбинская С.А.

¹ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва
(директор — д.м.н., профессор А.М. Мкртумян)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — прогрессирующее заболевание, при котором традиционные методы лечения, такие как изменение образа жизни, применение препаратов сульфонилмочевины, метформина, глитазонов в качестве монотерапии, оказываются вторично неэффективны в течение относительно короткого времени. Открытие и внедрение новых гипогликемизирующих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), обеспечивают возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля. В обзоре собраны данные о механизмах действия, эффективности, безопасности применения ингибиторов ДПП-4 (на примере ситаглиптина) при лечении СД2, а также данные об их потенциальном влиянии на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ситаглиптин, инкретины, глюкагоноподобный пептид-1, сердечно-сосудистая система

Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Possibilities of cardioprotection

¹Trunina E.V., ¹Petunina N.A., ²Chorbinskaya S.A.

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

²Medical Centre, Management Department of Presidential Administration, Moscow

Type 2 diabetes mellitus is a disease in which traditional therapeutic strategies, such as optimization of the lifestyle, intake of metformin and sulfonylureas or glitazone prove secondarily inefficient in the short run. The discovery and use of new hypoglycemic agents, e.g. DPP-4 inhibitors, open up opportunities for the further improvement of glycemic control. This review contains data on mechanisms of action, efficacy and safety of DPP-4 inhibitors exemplified by sitagliptin and their possible effects on the cardiovascular system.

Key words: dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, sitagliptin, incretins, glucagon-like peptide-1, cardiovascular system

Эффективный контроль сахарного диабета 2 типа (СД2) является актуальной проблемой, с которой постоянно сталкиваются врачи. Эпидемия СД2 с развитием острых и хронических осложнений становится огромным бременем для национальных экономик и систем медицинского обслуживания. По расчетам Международной федерации диабета, этим заболеванием в мире страдают 246 млн людей, что составляет 7,3% всемирного населения в возрасте 20–79 лет. Ожидается, что это число значительно возрастет в течение следующего десятилетия и превысит к 2025 г. 380 млн [1].

Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по изменению образа жизни и наличие множества сахароснижающих лекарственных препаратов, в настоящее время каждые 2 из 3 пациентов с СД2 не достигают целевых значений гликированного гемоглобина $HbA_{1c} < 7\%$, установленных Американской ассоциацией диабета. Велика заболеваемость и смертность, связанная с диабетическими осложнениями. Именно СД2 является причиной 44% новых случаев почечной недостаточности, диагностированных ежегодно; 65% случаев смерти больных СД2 связаны с ИБС и инсультом; более 60% ампутаций нижних конечностей проводятся у лиц с диабетом; диабет по-прежнему является ведущей причиной слепоты среди взрослых.

В ведущих исследованиях прошлого века — United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) — было показано, что поддержание уровня глюкозы максимально близко к нормальным значениям снижает риск развития осложнений. Но СД2 — прогрессирующее заболевание, при котором традиционные методы лечения, такие как изменение образа жизни, применение препаратов сульфонилмочевины, метформина, глитазонов в качестве монотерапии, в течение относительно короткого

времени становятся вторично неэффективными [2]. Открытие и внедрение новых сахароснижающих препаратов — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обеспечивают возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля, что может, в конечном счете, привести к предотвращению развития или замедлению прогрессирования неизбежных пока сосудистых осложнений СД2.

В настоящее время установлено, что в патогенезе СД2 важную роль играют не только относительная и абсолютная недостаточность инсулина, отражающая нарушения в секреции инсулина, и инсулинорезистентность, но и нарушения, связанные с действием инкретинов.

Ситаглиптин (Янувия) — новый пероральный препарат для лечения СД2. Это первый одобренный препарат в новом классе гипогликемических препаратов — ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от других антидиабетических препаратов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ.

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсу-

лина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии.

При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро производит гидролиз инкретинов с образованием неактивных продуктов.

Кроме влияния на стимуляцию биосинтеза инсулина и его секреции, ГПП-1 оказывает значительное воздействие на другие звенья, опосредующие метаболизм, включая замедление опорожнения желудка, снижение потребления пищи; кроме того, он оказывает трофические эффекты на клетки поджелудочной железы.

В ряде исследований [3, 4, 5] было показано, что ГПП-1 и ГИП обеспечивают от 60 до 70% общего инсулинового ответа после приема пищи (эффект инкретина) у здоровых людей. В клиническом исследовании [6] у пациентов с СД2 эффект инкретина присутствовал, но был значительно снижен по сравнению со здоровыми людьми. У таких пациентов после перорального введения глюкозы инсулиновый ответ был как отсрочен во времени, так и снижен [6].

В других исследованиях [7] изучались причины, приводящие к снижению эффекта инкретина при СД2. Так, Toft-Nielsen с соавт. провели клиническое исследование, в котором изучались ответы ГПП-1 и ГИП, вызванные приемом пищи, у пациентов с СД2, которым были назначены производные сульфонилмочевины, бигуаниды или их комбинация по сравнению с аналогичными данными у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровни ГПП-1 в плазме крови после приема пищи у больных СД2 были снижены по сравнению с показателями у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровни ГИП в плазме крови после приема пищи у больных СД2 были сходными с таковыми у людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

В другом клиническом исследовании [8] сравнивалось стимулирующее действие синтетических ГПП-1 и ГИП человека на секрецию инсулина в однородных группах пациентов с СД2 и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Эффект ГИП на высвобождение инсулина был снижен у пациентов с СД2 по сравнению с таковым у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Эффект ГПП-1 не различался у пациентов с СД2 и людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

Данные исследования свидетельствуют о том, что у больных СД2 нарушены как количественное содержание инкретинов (ГПП-1), так и механизм их действия (ГИП), что расширяет наш взгляд на патогенез СД2. Создание группы препаратов, влияющих на уровень инкретинов, дает возможность улучшить гликемический контроль путем воздействия на иные, в отличие от других групп антидиабетических препаратов, патогенетические звенья данного заболевания. Кроме этого появились сообщения о кардиопротективной роли инкретинов, что также является очень важным, с учетом того, что 65% смертельных случаев у больных СД2 связаны с ИБС и инсультом.

Инсулинотропная роль ГПП-1 при СД2 доказана, но возможность его участия в кардиопротекции нуждается в дальнейшем изучении. По сообщениям [9–11], ГПП-1 оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты на миокард, не подающиеся действию β -адренергических блокаторов. Кроме доложенной инсулинотропной активности, ГПП-1 оказывает прямое влияние на миокард. Высоко-селективные рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце и в пределах центральной нервной системы, особенно в ядре tractus solitarius, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему [12]. Обнаружение рецепторов к ГПП-1 в сердечной ткани и автономных областях сердечно-

сосудистого контроля способствовало дальнейшим исследованиям, так как эти участки являлись подходящими целями для фармакологического воздействия с помощью длительно действующих аналогов ГПП-1. Во многих исследованиях долгосрочные фармакологические дозы ГПП-1 оказывали длительное положительное действие на гомеостаз при дополнительной терапии нарушения метаболизма. Так, обнаружена способность ГПП-1 увеличивать уровень цАМФ в кардиомиоцитах взрослых крыс, но в этом исследовании [13] ГПП-1 уменьшал амплитуду сокращения в противоположность изопроterenолу, который увеличивал эту амплитуду. Кроме того, в отличие от изопроterenола, ГПП-1 не влиял на внутриклеточный переход кальция, но вызывал незначительный внутриклеточный ацидоз. Другие данные [14] о роли ГПП-1 в работе сердца были получены при изучении мышей с нокаутированным (отключенным) рецептором к ГПП-1. В возрасте 2 месяцев у этих животных снижалось число сердечных сокращений в покое и увеличилось лево-желудочковое конечно-диастолическое давление по сравнению со здоровыми мышами контрольной группы. В возрасте 5 месяцев при эхокардиографии и гистологическом исследовании было выявлено утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, при назначении инсулина у них нарушалась сократимость и диастолическая функция ЛЖ. Также сократимость ЛЖ нарушалась при назначении эпинефрина [14]. В более позднем исследовании [15], Vose с соавт. выявили значительное уменьшение размера инфаркта под действием ГПП-1 как *in vitro* (изолированно перфузируемое сердце крысы), так и *in vivo* на модели ишемически-реперфузионного повреждения. Защитный эффект *in vitro* блокировался антагонистом рецептора ГПП-1 эксендином 9–39, ингибиторами цАМФ, фосфатидилинозитол 3-киназой и ингибитором митоген-активированной протеинкиназы, что предполагает вовлеченность этих веществ в защитный ответ. Zhao с соавт. [16] также обнаружили прямое влияние ГПП-1 на сократимость миокарда, поглощение глюкозы в здоровых и постишемических изолированных сердцах крыс. Они измерили функцию ЛЖ, поглощение глюкозы миокардом и продукцию лактата в базовом состоянии и после низко-токовой ишемии с или без ГПП-1, буферного раствора или инсулина. ГПП-1 почти втрое увеличил поглощение глюкозы миокардом, за счет увеличения продукции оксида азота и транслокации ГЛЮТ-1, и снизил давление в ЛЖ. Кроме того, в состоянии постишемии ГПП-1 значительно улучшал конечно-диастолическое давление ЛЖ. Таким образом, в покое, в здоровом сердце ГПП-1 уменьшал сократимость и увеличивал поглощение глюкозы миокардом с помощью механизмов, отличных от действия инсулина, но после ишемии улучшал восстановление по тому же механизму действия, что и инсулин. По данным Vose с соавт., ГПП-1 является фактором, активирующим антиапоптозные сигнальные механизмы, такие как фосфоинозитид-3-киназу и митогенактивируемую протеинкиназу. Так как эти киназы являются защитными факторами при повреждении миокарда, они предположили, что ГПП-1 непосредственно защищает сердце от повреждения через эти жизненно необходимые сигнальные механизмы. В исследовании использовались как животные модели, так и изолированные перфузируемые сердца крыс; инфаркт миокарда оценивался как конечная точка повреждения. ГПП-1, введенный до ишемии, демонстрировал существенное сокращение инфаркта по сравнению с группой, получающей валин пирролидид (ингибитор ДПП-4) или солевой раствор. Эта защита блокировалась *in vitro* антагонистом рецептора ГПП-1 — эксендином 9–39, ингибиторами цАМФ, ингибитором фосфоинозитид-3-киназы LY294002 и ингибитором p42/44 митогенактивированной протеинкиназы UO126. Авторы доказали, что ГПП-1 защищает от инфаркта миокарда и изолированные, и неизолированные сердца крыс. Эта защита, вероятно, связана с активацией сложных киназ [15].

Кардиальные эффекты ГПП-1 были изучены у собак с дилатационной кардиомиопатией, вызванной кардиостимуляцией, которую проводили в течение 28 дней [17]. Собак подвергали 48-часовой инфузии ГПП-1 (в дозе 1,5 пмоль/кг/мин). Эта доза эффективно понижает плазменную концентрацию глюкозы у пациентов, страдающих диабетом, и при этом не вызывает серьезные побочные эффекты. Инфузия ГПП-1 была связана со значительным улучшением показателей работы ЛЖ, ударного объема, фракции выброса, так же как с существенным уменьшением конечно-диастолического давления ЛЖ, уменьшением числа СС, и, что интересно, уменьшением системного сосудистого сопротивления. ГПП-1 также увеличивал чувствительность миокарда к инсулину и поглощение глюкозы. Те же исследователи [18] сообщили об эффектах 72-часовой инфузии ГПП-1 (та же самая доза), добавленной к основной терапии 10 пациентам с острым инфарктом миокарда и фракцией выброса ЛЖ <40%, которым была проведена первичная ангиопластика. Группа сравнения получала плацебо. Обе группы имели серьезную ЛЖ дисфункцию (ЛЖ фракция выброса (ЛЖФВ) = 29±2%). ГПП-1 значимо улучшил ЛЖФВ (до 39±2%) и также улучшил системные и местные показатели экскурсии стенок. В других исследованиях на собаках с дилатационной кардиомиопатией, вызванной кардиостимуляцией, изучался эффект 48-часовой инфузии ГПП-1 и его первичного метаболита, образующегося после деградации ГПП-1 под действием ДПП-4, ГПП-19-36 амида [19]. Собаки исследовались в исходном состоянии, а затем после стимуляции инсулином (гиперинсулинемический эугликемический клемп). Собаки с дилатационной кардиомиопатией демонстрировали резистентность к инсулину. Удивительно, но и ГПП-1, и ГПП-19-36 амид значительно и в одинаковой степени уменьшали конечное диастолическое давление ЛЖ, улучшали работу ЛЖ и фракцию выброса. Оба пептида увеличивали поглощение глюкозы миокардом независимо от инсулина. В течение инфузии ГПП-17-36 амида 80% его метаболизировалось с образованием ГПП-19-36 амида. В недавних исследованиях с участием людей и животных [20, 21], ГПП-19-36 амид оказался способен незначительно снижать уровень глюкозы в крови независимо от секреции инсулина и глюкагона, на секрецию которых он не влиял. Механизм действия не был установлен, но он может быть связан с кардиальными эффектами. Кардиальные эффекты данного метаболита ГПП-1 имеют потенциальное клиническое значение, так как это предполагает отсутствие данных эффектов при назначении аналогов ГПП-1, которые устойчивы к действию ДПП-4, и при использовании которых данный метаболит не образуется.

По данным Maifong с соавт., инфузии ГПП-1 животным и людям с сердечной недостаточностью приводили к значительному улучшению параметров работы сердца. У пациентов с СД2 инфузия ГПП-1 улучшала эндотелиальную функцию независимо от изменения чувствительности к инсулину [22].

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) — серьезное заболевание с плохим прогнозом. Диабет — независимый фактор риска для ЗСН, возможно, из-за нарушения метаболизма в миокарде. ГПП-1 вызывает глюкозо-зависимую секрецию инсулина, улучшает гликемический контроль. В свою очередь, это может улучшать метаболизм в миокарде и, соответственно, его функцию. При исследовании эффективности и безопасности 3-дневной инфузии рекомбинантного ГПП-1 в открытом исследовании 6 пациентов с СД2 и ЗСН была изучена и оценена функция миокарда. Не было никаких серьезных осложнений инфузии, и все пациенты закончили протокол изучения. Некоторое улучшение наблюдалось в гликемическом статусе, и была отмечена незначительная тенденция к улучшению функции миокарда. Был сделан вывод, что ГПП-1 заслуживает дальнейшего изучения у таких пациентов. G.G. Sokos с соавт. исследовали безопасность и эффективность 5-недельной инфузии ГПП-1

(2,5 пмоль/кг/мин), добавленной к стандартной терапии 12 пациентов с III/IV классом сердечной недостаточности (согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца) и сравнили с результатами лечения 9 пациентов с сердечной недостаточностью, получающих только стандартную терапию [23]. Оценивались эхокардиограммы, максимальное потребление кислорода миокардом (VO_2 Макс), тест на 6-минутную ходьбу и качество жизни больных с сердечной недостаточностью (MNQOL). Основные демографические показатели, стандартная терапия и степень левожелудочковой дисфункции между группами были сходными. ГПП-1 значительно улучшил показатель фракции выброса ЛЖ ($21 \pm 3\%$ к $27 \pm 3\%$ $P < 0,01$), максимальное потребление кислорода миокардом ($10,8 \pm 0,9$ мл/ O_2 /мин/кг к $13,9 \pm 0,6$ мл/ O_2 /мин/кг; $P < 0,001$), расстояние 6-минутной прогулки (232 ± 15 м к 286 ± 12 м; $P < 0,001$) и уровень качества жизни MNQOL (64 ± 4 до 44 ± 5 ; $P < 0,01$). Положительный эффект был отмечен как у лиц, страдающих СД2, так и у не имеющих данного заболевания. У пациентов контрольной группы, получавших стандартную терапию, не было никаких существенных изменений в вышеизложенных параметрах. ГПП-1 хорошо переносился с минимальными эпизодами гипогликемии и гастроинтестинальных побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что постоянная инфузия ГПП-1 значительно улучшает функцию ЛЖ, функциональный статус и качество жизни пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [23]. ГПП-1, вероятно, оказывает физиологические эффекты на сердце, механизм действия которых еще предстоит изучить. При действии на здоровое сердце ГПП-1 может снижать сократимость, но в условиях повреждения сердца ГПП-1 увеличивал его работу и у экспериментальных животных, и у пациентов. ГПП-1 увеличивает секрецию инсулина, а улучшение работы сердца при его применении может быть связано с действием инсулина (был доказан положительный эффект курса инсулинотерапии у пациентов с инфарктом миокарда и СД2 [24]), но также оказывает и прямое воздействие на сердце, независимое от действия инсулина. Необходимо обратить внимание и на метаболит ГПП-1, который является активным агентом в защите сердца. Необходимо проведение независимых исследований для выявления природы вовлеченных рецепторов, тем более, что ГПП-19-36 амид понижает уровень глюкозы в крови у людей и у свиней, независимо от секреции инсулина и глюкагона.

Увеличение уровня циркулирующего ГПП-1 может быть достигнуто либо подкожным введением ГПП-1 и его аналогов, либо через ингибирование его деградации с помощью ДПП-4. Экзогенный ГПП-1 требует постоянного подкожного введения для достижения фармакологического эффекта. Эксенатид, доступный в настоящее время миметик ГПП-1, требует 2-разового подкожного введения. Ситаглиптин (Янувия) же осуществляет 24-часовое подавление ДПП-4 активности, после приема 1-й пероральной дозы, что является одним из его преимуществ. У пациентов с СД2 прием одной дозы препарата Янувия приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч, увеличению уровня циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки. Ингибиторы ДПП-4 имеют и другое преимущество перед применяющимися в настоящее время гипогликемическими препаратами. Так как инкретин-опосредованные эффекты на биосинтез и высвобождение инсулина являются глюкозозависимыми, при применении ингибиторов ДПП-4 риск возникновения гипогликемий значительно ниже, чем при применении инсулина, препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов. Кроме того, в отличие от инсулина, препаратов сульфонилмочевины или тиазолидиндионов, ин-

гибиторы ДПП-4 не вызывают прибавку массы тела. Благодаря особенностям их действия, применение ингибиторов ДПП-4 представляет особый интерес на ранних стадиях СД2, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими таблетированными препаратами, так как они могут способствовать протекции β -клеток [25].

В исследованиях на животных лечение ситаглиптином в течение 2–3 месяцев улучшало параметры углеводного и липидного обмена у мышей с СД (HbA_{1c} , уровень глюкозы натощак и постпрандиальная глюкоза, уровень триглицеридов и свободных жирных кислот). Гистологический анализ ткани поджелудочной железы леченных ситаглиптином животных показал увеличение числа инсулин-секретирующих клеток и нормализацию отношения числа β -клеток к α -клеткам. Секретция инсулина в изолированной поджелудочной железе животных, получавших ситаглиптин, была значительно выше, чем в контрольной группе животных, получающих сульфонилмочевину. Таким образом, согласно данным, полученным на животных, ситаглиптин улучшал функцию и массу β -клеток [26]. Поскольку ингибиторы ДПП-4 могут восстановить действие ГПП-1 у лиц с диабетом, можно предположить, что такая терапия на ранних стадиях заболевания будет защищать β -клетки и может частично восстановить их способность к нормальной инсулиновой секреции. Только длительные исследования лечебного воздействия ингибиторов ДПП-4 в человеческой популяции с продолжительным наблюдением за степенью гликемического контроля (HbA_{1c}) помогут доказать справедливость этой гипотезы. Потенциальный риск, связанный с применением ингибиторов ДПП-4, включает продление действия других пептидных гормонов, нейропептидов и хемокинов, расщепляющихся под действием протеаз, и их взаимодействие с ДПП-4-ингибированными протеазами. Нельзя исключить возможные побочные эффекты, возникающие в результате изменения активности этих мессенджеров: нейрогенное воспаление (субстанция Р и нейропептид Y), увеличение выраженности общих воспалительных и аллергических реакций (хемокины). ДПП-4 проявляет и другие виды активности, кроме протеолитической, включая Т-клеточную активацию и пролиферацию. ДПП-4 также экспрессируется на Т-лимфоцитах, где она была описана как CD 26 рецептор. Эффект фармакологической блокады этого рецептора ингибиторами ДПП-4 еще не изучен [27]. Несмотря на то, что механизм действия данной группы препаратов указывает на перспективы их применения при СД2, до сих пор неясен вопрос их безопасности в плане возможного взаимодействия с другими нейропептидами и факторами роста при длительном применении у людей. Мы можем констатировать, что в настоящее время нет данных о взаимодействии с неспецифическими белками в назначаемых дозах.

Ситаглиптин

Ситаглиптин (Янувия) — первый одобренный препарат в этом новом классе лекарств. Он снижает уровень глюкозы в крови у пациентов, которые не способны достигнуть компенсации СД при помощи диеты и физической нагрузки. Этот препарат может использоваться в качестве монотерапии и в качестве дополнения у тех пациентов, у которых уровень глюкозы не достигает нормальных значений при применении других препаратов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин значительно увеличивает уровень активных инкретиновых гормонов, увеличивая их синтез и уменьшая высвобождение глюкагона из панкреатических α -клеток. Так как действие ситаглиптина является глюкозозависимым, его эффекты проявляются в течение времени подъема уровня глюкозы, и в качестве монотерапии препарат имеет такой же риск гипогликемии, какой имеется у плацебо [28].

Клиническая эффективность

Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности ситаглиптина были проведены у пациентов с СД2. Средний возраст участников — 55 лет. Было проведено значительное количество клинических исследований по применению ситаглиптина у больных СД2 в качестве моно- и комбинированной терапии. Ситаглиптин снижает уровень гликогемоглобина, по разным данным, от 0,5 до 1%, в отношении массы тела и липидного спектра нейтрален [28].

Монотерапия

Монотерапия ситаглиптином снижает уровни гликогемоглобина, постпрандиальной гликемии и гликемии натощак по сравнению с плацебо. Снижение уровня гликогемоглобина не зависело от пола, возраста, расы и базового ИМТ. Средний ответ на ситаглиптин гликогемоглобина был тем больше, чем выше подъем исходного уровня от нормы. Доказано, что доза препарата 200 мг в сутки не обеспечивает большей эффективности по сравнению с дозой 100 мг, поэтому рекомендуется только доза в 100 мг при отсутствии почечных заболеваний. Эффект ситаглиптина на липиды был сравним с плацебо. Вес тела не увеличивался от базового при приеме ситаглиптина в каждом исследовании по сравнению с незначительным уменьшением у пациентов, получающих плацебо [28]. Поскольку ситаглиптин в качестве монотерапии требует сохранения β -клеток, лучше его использовать у людей в раннем периоде заболевания.

Комбинация с метформином

Ситаглиптин в комбинации с метформином значительно улучшает показатели гликогемоглобина, глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы по сравнению с комбинацией плацебо и метформина. Nauck с соавт. сравнивали комбинацию метформина с ситаглиптином или с глипизидом у пациентов с СД, у которых не был достигнут удовлетворительный контроль гликемии на монотерапии метформином. Ситаглиптин с метформином хорошо переносился и имел более низкий риск гипогликемии, чем глипизид и метформин. К концу исследования пациенты на ситаглиптине и метформине снизили вес, а получавшие глипизид и метформин — набрали вес. Комбинация ситаглиптина и метформина обеспечивала больший эффект увеличения концентрации ГПП-1, чем монотерапия ситаглиптином. Эта комбинация может быть полезна пациентам с СД2 благодаря существенному увеличению концентрации инкретинов [29].

Комбинация с пиоглитазоном

Ситаглиптин в комбинации с пиоглитазоном значительно улучшает показатель гликогемоглобина и уровень глюкозы натощак по сравнению с плацебо. При данной комбинации у пациентов со значением гликогемоглобина менее 8% действие препарата проявлялось в наибольшей степени [29].

Комбинация с глимепиридом

Комбинация ситаглиптина и глимепирида с или без метформина значительно улучшает показатели уровней гликогемоглобина и глюкозы натощак по сравнению с плацебо в комбинации с глимепиридом у пациентов с исходным гликированным гемоглобином 8,3%. В комбинации ситаглиптина с глимепиридом с или без метформина случаи гипогликемии были чаще, и отмечалась средняя прибавка массы тела на 1,1 кг по сравнению с плацебо в комбинации с глимепиридом. Если ситаглиптин используется в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, необходимо уменьшение дозы препарата сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии [30].

Безопасность и переносимость

Гипогликемия при использовании ситаглиптина наблюдается очень редко, в одинаковом проценте, что и при приме-

нии плацебо, что согласуется с глюкозозависимым эффектом инкретинов. Более часто гипогликемия отмечается при использовании ситаглиптина в комбинации с препаратом сульфонилмочевин — классом препаратов, известных частым развитием гипогликемий при их использовании. Поэтому при применении комбинации ситаглиптина с сульфонилмочевиной необходимо снижать дозу сульфонилмочевин, чтобы уменьшить возможный риск гипогликемии [30].

Большинство авторов обращают внимание на недостаточное влияние ситаглиптина на иммунную систему. При применении ситаглиптина отмечались случаи тяжелых аллергических и дерматологических реакций. Эти реакции включали в себя анафилактический шок, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона. Был сделан вывод, что использование ситаглиптина противопоказано лицам, у которых выявлена повышенная чувствительность к препарату и имеющим в анамнезе анафилаксию и ангионевротический отек. Вместе с тем, при приеме данного препарата увеличивается процент инфекционных заболеваний, повышается частота случаев тошноты, запоров, диареи, по сравнению с плацебо, но эти события, обычно легкой и средней выраженности, проходили самостоятельно и не были связаны с началом использования препарата. В исследовании ситаглиптина в качестве монотерапии ($n=443$) 23 пациента (5,2%) отметили развитие назофарингита. В исследовании ситаглиптина, назначаемого в комбинации с пиоглитазоном ($n=175$), у 11 пациентов (6,3%) отмечались инфекции верхних дыхательных путей и у 9 (5,1%) — головная боль. По данным Renee, частота назофарингита увеличилась на 6,4%, инфекций мочевых путей на 3,2%. Все побочные эффекты были мягкими и проходили без гипогликемий [29].

При лабораторных и функциональных исследованиях не было отмечено значительных, связанных с терапией изменений от исходных уровней в общем анализе крови, мочи, биохимических показателях, показателях жизненных функций и при физикальном осмотре. Данных по безопасности и эффективности ситаглиптина у детей и беременных и в комбинации с инкретиновыми миметиками и инсулином не опубликовано. Соответственно, отсутствуют рекомендации по использованию препарата в данных обстоятельствах. Некоторые авторы отмечают отсутствие разницы в эффективности и безопасности применения препарата у пожилых лиц по сравнению с молодыми, хотя большая чувствительность некоторых лиц старше 65 лет не может быть исключена [30].

Ситаглиптин не может использоваться у пациентов с СД1 или при наличии диабетического кетоацидоза, так как он не эффективен и противопоказан в этих случаях.

Дозировка ситаглиптина

Рекомендуемая доза ситаглиптина составляет 100 мг в сутки вне зависимости от приема пищи. Изменения дозы не требуется у пациентов с мягкой и средней степенью печеночной недостаточности или у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 50 мл/мин/1,73 м²). Снижение дозы рекомендуется у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, а также в терминальной стадии почечной недостаточности у лиц, находящихся на гемодиализе. Для пациентов со среднетяжелой почечной недостаточностью (СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м²) рекомендованная доза — 50 мг/сут. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) рекомендованная

доза — 25 мг/сут. Так как доза препарата должна согласовываться с функцией почек, рекомендуется ее оценка перед назначением препарата и далее регулярно в процессе его приема. Хотя нет формальных указаний на этот счет, рекомендуется ежеквартальная оценка функции почек. Поскольку ситаглиптин выводится почками, необходимо быть особенно внимательным при оценке функции почек у пожилых пациентов [30].

Выводы

Ситаглиптин — препарат, назначаемый перорально 1 раз в сутки, в качестве монотерапии для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2, когда немедикаментозные методы лечения (диета и физические нагрузки) недостаточно эффективны, и в качестве комбинированной терапии при добавлении к терапии двумя другими группами пероральных гипогликемических препаратов — метформином и тиазолидиндионом. Этот препарат улучшает гликемический контроль, подавляя энзимное расщепление инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) ДПП-4. Инкретиновые гормоны влияют на многочисленные процессы регуляции уровня глюкозы, включая стимуляцию глюкозозависимого высвобождения инсулина и подавление высвобождения глюкагона, задержку опорожнения желудка и подавление аппетита. Этот уникальный класс пероральных препаратов является альтернативой инсулиновым секретагомам, благодаря низкому риску развития гипогликемии и нейтральности в отношении прибавки массы тела. При использовании у полных, пожилых пациентов с гликированным гемоглобином ниже 6,5% назначение ситаглиптина будет безопаснее, чем назначение препаратов сульфонилмочевин или меглитинидов.

Подумать о назначении ситаглиптина следует также в следующих случаях:

- при нежелании пациента получать инъекционную терапию;
- при повышенном риске гипогликемий;
- при нежелательности прибавки массы тела.

В настоящее время ожидаются данные длительных исследований эффективности и безопасности этого класса соединений. Необходимо убедительно доказать в исследованиях с участием людей протективный в отношении β -клеток эффект ингибиторов ДПП-4. СД2 возникает и прогрессирует в результате снижения способности β -клеток преодолевать инсулинорезистентность. К моменту манифестации заболевания и постановки диагноза СД2 50% функционирующих β -клеток уже повреждены. Лица с предиабетом имеют достаточную массу β -клеток, позволяющую извлечь пользу от потенциальной возможности ингибиторов ДПП-4 останавливать прогрессирующее снижение их массы и функции и, соответственно, предотвращать прогрессирование СД. Возможно, ингибиторы ДПП-4 в будущем будут более широко использоваться у лиц с риском развития СД2 и при ранних стадиях этого заболевания. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ГПП-1 имеет несколько потенциально благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Некоторые из них — профилактика ишемии миокарда и улучшение сердечной функции — доказаны у людей. Однако эквивалентность агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 относительно сердечно-сосудистого риска не может быть принята или считаться само собой разумеющейся. Механизм действия агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 представляет на сегодняшний день возможность фактического сокращения сердечно-сосудистого риска, но эта возможность должна быть подтверждена большими долгосрочными клиническими испытаниями.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes prevalence. Available at <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=264>.
2. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 355(23). – P. 2427–2443.
3. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment // *Curr Diab Rep.* – 2003. – № 3. – P. 365–372.
4. Drucker D.J. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides // *Gastroenterology.* – 2002. – № 122. – P. 531–544.
5. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans // *Am. J. Physiol.* – 2004. – № 287. – P. E199–E206.
6. Meier J.J., Nauck M.A. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – № 18. – P. 587–606.
7. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2001. – № 86. – P. 3717–3723.
8. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C., et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1993. – № 91. – P. 301–307.
9. Bullock B.P., Heller R.S., Habener J.F. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology.* – 1996. – № 137. – P. 2968–2978.
10. Campos R.V., Lee Y.C., Drucker D.J. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse // *Endocrinology.* – 1994. – № 134. – P. 2156–2164.
11. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – № 89. – P. 8641–8645.
12. Cabou C., Campistron G., Marsollier N., Leloup C., Cruciani-Guglielmacci C., Pénicaud L., Drucker D.J., Magnan C., Burcelin R. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity // *Diabetes.* – 2008. – № 57(10). – P. 2577–2587.
13. Vila Petroff M.G., Egan J.M., Wang X., Sollott S.J. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes // *Circ. Res.* – 2001. – № 89. – P. 445–452.
14. Gros R., You X., Baggio L.L., Kabir M.G., Sadi A.M., Mungro I.N., Parker T.G., Huang Q., Drucker D.J., Husain M. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology.* – 2003. – № 144. – P. 2242–2252.
15. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Brand C.L., Yellon D.M. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury // *Diabetes.* – 2005. – № 54. – P. 146–151.
16. Zhao T., Parikh P., Bhashyam S., Bolukoglu H., Poornima I., Shen Y.T., Shannon R.P. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – № 317. – P. 1106–1113.
17. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T., Doverspike A., Huerbin R., Zourelis L., Stolarski C., Shen Y.T., Shannon R.P. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2004. – № 110. – P. 955–961.
18. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G., Miske G., Shah A., Elahi D., Shannon R.P. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful re-perfusion // *Circulation.* – 2004. – № 109. – P. 962–965.
19. Nikolaidis L.A., Elahi D., Shen Y.T., Shannon R.P. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* – 2005. – № 289. – P. H2401–H2408.
20. Deacon C.F., Plamboeck A., Moller S., Holst J.J. GLP-1- (9–36) amide reduces blood glucose in anesthetized pigs by a mechanism that does not involve insulin secretion // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2002. – № 282. – P. E873–E879.
21. Meier J.J., Kemmeries G., Holst J.J., Nauck M.A. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects // *Diabetes.* – 2005. – № 54. – P. 2212–2218.
22. Mafong D.D., Henry R.R. The role of incretins in cardiovascular control // *Curr. Hypertens Rep.* – 2009. – № 11(1). – P. 18–22.
23. Sokos G.G., Nikolaidis L.A., Mankad S., Elahi D., Shannon R.P. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* – 2006. – № 12(9). – P. 694–699.
24. Zarich S.W. The role of intensive glycemic control in the management of patients who have acute myocardial infarction // *Cardiol. Clin.* – 2002. – № 3. – P. 109–117.
25. Mu J., Zhou Y.-P., Woods J. et al. Direct comparison of efficacy and durability of DPP-4 inhibitor, PPAR γ agonist and sulfonylurea on glycemic control and β -cell function in a rodent model of Type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions. Washington, DC, USA, 9–13 June 2006 (Abstract 588-P).
26. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2006. – № 55. – P. 1695–704.
27. Demuth H.U., McIntosh C.H., Pederson R.A. Type 2 diabetes—therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – № 1751. – P. 33–44.
28. Charbonnel B., Karasik A., Liu J., Wu M., Meininger G. Sitagliptin Study 020 Group. 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 // *Diabetes Care.* – 2006. – № 29 (12). – P. 2638–2643.
29. Merck: Januvia™. www.januvia.com.
30. VanDeKoppel S., Choe H.M., Sweet B.V. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes // *J. Manag. Care Pharm.* – 2008. – № 14(4). – P. 363–380.

Трунина Елена Николаевна

ассистент кафедры семейной медицины, ФГУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Петунина Нина Александровна

профессор, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей, ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва.

Чорбинская Светлана Алексеевна

д.м.н., профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой семейной медицины, ФГУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

E-mail: unc@pmc.ru, unmc@yandex.ru