

Вилдаглиптин в клинической практике: анализ сравнительных исследований лекарственных средств с инкретиновой активностью

Бирюкова Е.В.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
(ректор – проф. О.О. Янушевич)

С появлением нового класса сахароснижающих препаратов – группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) существенно расширились возможности терапии сахарного диабета (СД) 2 типа. Эта группа препаратов постепенно расширяет свое присутствие в арсенале врача-эндокринолога. Уникальный механизм действия позволяет применять данные препараты как в виде монотерапии, так и в сочетании с традиционными средствами. Информационная база по эффективности и безопасности этой группы постоянно расширяется. Однако до настоящего времени проведено лишь ограниченное число прямых сравнительных исследований препаратов внутри группы. В данной статье представлены некоторые данные из проведенных сравнительных исследований препарата данного класса, вилдаглиптина, с другими представителями группы ДПП-4, а также агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы ДПП-4; инкретины; вилдаглиптин

Clinical implementation of vildagliptin: data from recent studies comparing incretin-based medications

Biryukova E.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

The introduction of DPP-4 inhibitors substantially increased therapeutic options for type 2 diabetes mellitus (T2DM). The unique mechanism of action allows using these agents both as monotherapy and in combination with conventional anti-diabetes drugs. Evidence base for efficacy and safety of DPP-4 inhibitors deepens every year, but to date only a few studies addressed direct comparison between individual agents within this pharmacological class.

Current article presents data from the studies comparing vildagliptin with other DPP-4 inhibitors, as well as GLP-1 agonists.

Keywords: diabetes mellitus; DPP-4 inhibitors; incretins; vildagliptin

DOI: 10.14341/DM2014181-84

Терапевтические возможности лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) стремительно расширяются. С появлением новых видов терапии врачи получают современные механизмы для управления гипергликемией. Одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов являются инкретин-направленные средства: ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). В связи с простотой применения и дозирования ингибиторы ДПП-4 получили широкое распространение, как в мире, так и в России. Ингибирование фермента ДПП-4 позволяет преодолеть некоторые проблемы, связанные с использованием агонистов рецепторов ГПП-1, в частности, режима введения (инъекции) и такого нежелательного явления, как тошнота. Ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия и продлевают активность эндогенного ГПП-1, благодаря чему имеют высокую степень безопасности и хорошо переносятся. Помимо сказанного эту группу препаратов отличает хорошая эффективность. Ингибиторы ДПП-4 широко применяются в виде моно-

терапии, однако, это не единственная терапевтическая опция для данной группы лекарственных средств.

В связи с прогрессирующим характером СД2 получить необходимый терапевтический эффект становится со временем более затруднительным. Поэтому многие пациенты нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии; согласно результатам исследования UKPDS, через три года после постановки диагноза такая необходимость возникает у 45%, а через девять лет – уже у 75%. В этом плане пристальное внимание привлекает комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина. Механизм действия ингибиторов ДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые включают снижение эндогенной продукции глюкозы печенью и улучшение чувствительности тканей к инсулину [1]. Иначе говоря, одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения обеспечивает больший сахароснижающий потенциал: согласно результатам исследований, снижение уровня HbA_{1c} может достигать 1,7% [2].

Группа ингибиторов ДПП-4 постоянно пополняется новыми представителями. В настоящее время в России

зарегистрировано четыре ингибитора ДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. В связи с этим разнообразием особый интерес представляет сравнение препаратов внутри группы. До сих пор не проводилось крупных исследований по сравнению эффективности препаратов внутри группы и, в частности, сравнения вилдаглиптина с другими представителями ингибиторов ДПП-4. Однако существуют отдельные исследования и мета-анализы, где такое сравнение представлено.

Для настоящего обзора отбор статей проводился по базе данных PubMed (MedLine). Поисковый запрос включал термины «vildagliptin», «comparison», «studies» в различных комбинациях с операторами «AND»/«OR». Также применялись дополнительные фильтры при поиске («Humans», «Comparative Study», «Review»). Из отобранных статей вручную были выделены статьи, в которых описывались исследования сравнения вилдаглиптина с другими представителями групп препаратов с инкретиновой активностью.

Важная информация была получена в исследовании Marfella R. и соавт. (2010), в котором было проведено прямое сравнение двух наиболее изученных ингибиторов ДПП-4 – вилдаглиптина и ситаглиптина с участием 38 пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином (средняя суточная доза 3,0 г). Пациенты были рандомизированы в 2 группы лечения: в одной в добавление к терапии метформином назначался вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки), в другой – ситаглиптин (100 мг в сутки). Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) проводился всем пациентам, включенным в исследование, в течение 48 ч исходно и по окончании 3 месяцев терапии. В ходе работы оценивались уровни HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии (ППГ), а также уровень ГПП-1, глюкагона, средняя амплитуда суточных колебаний гликемии (САКГ). Динамика снижения уровня HbA_{1c} , ГПН и ППГ оказалась сопоставимой в обеих группах терапии без достоверной разницы. Вместе с тем, между группами выявлены четкие различия по САКГ; в частности, вилдаглиптин способствовал более выраженному снижению САКГ в сравнении с ситаглиптином. Любопытно, что достоверно большая и постоянная суточная активность ГПП-1 также наблюдалась после добавления к метформину вилдаглиптина. Более того концентрация глюкагона в плазме крови оказалась зна-

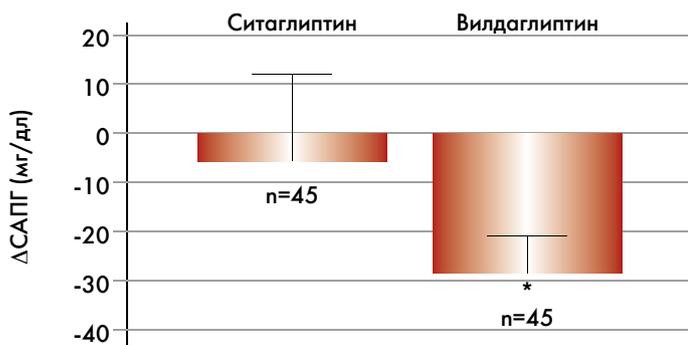


Рис. 1. Снижение средней амплитуды суточных колебаний гликемии (САКГ). * $p < 0,05$

чительно более низкой у пациентов, получавших вилдаглиптин [3].

В целом в исследовании было показано достоверное преимущество вилдаглиптина над ситаглиптином по следующим направлениям фармакологического воздействия: более выраженное САКГ; более высокие значения ГПП-1 в периодах между приемами пищи; и, наконец, более выраженное подавление секреции глюкагона. Подобные различия между ингибиторами ДПП-4 могут быть связаны как с особенностями взаимодействия с самой молекулой ДПП-4 (например, сильное связывание субстрат-специфичного ингибитора вилдаглиптина обеспечивает более длительное связывание ДПП-4), так и с различной биодоступностью препаратов [4].

В 2012 г. этой же группой ученых были представлены результаты другого проспективного рандомизированного клинического исследования (РКИ), направленного на изучение влияния суточных колебаний гликемии на уровень оксидативного стресса на фоне терапии вилдаглиптином и ситаглиптином у пациентов, не компенсированных при терапии метформином. Так, были отобраны 90 пациентов с СД2: 45 пациентов рандомизированы в группу получающих ситаглиптин по 100 мг 1 раз в сутки, другие 45 пациентов получали вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки. Оценка оксидативного стресса (уровень нитротирозина), маркеров системного воспаления (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-18 (ИЛ-18)), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), САКГ с помощью подкожного 48-часового мониторинга глюкозы осуществлялась в начале и через 12 недель у всех пациентов.

Снижение САКГ сопровождалось уменьшением оксидативного стресса и маркеров системного воспаления. Эффект снижения САКГ был более выраженным в группе вилдаглиптина (рис. 1, 2).

В целом в обеих группах выявлено, что изменение уровня нитротирозина было связано с САКГ ($r=0,503$, $p=0,001$) и уровнем ППГ ($r=0,299$, $p=0,004$); в то же время не было обнаружено корреляций с уровнем HbA_{1c} ($r=0,007$, $p=NS$) или ГПН ($r=0,057$, $p=NS$). Помимо этого, САКГ была связана с уровнем ИЛ-6 ($r=0,409$, $p=0,001$), ИЛ-18 ($r=0,50$, $p=0,001$), а концентрация ФНО- α – с ГПН ($r=0,508$, $p=0,001$).

Установлено наличие корреляции между концентрацией ППГ и уровнем ИЛ-6 ($r=0,303$, $p=0,001$), ИЛ-18 ($r=0,283$, $p=0,001$), а также между содержанием ФНО- α

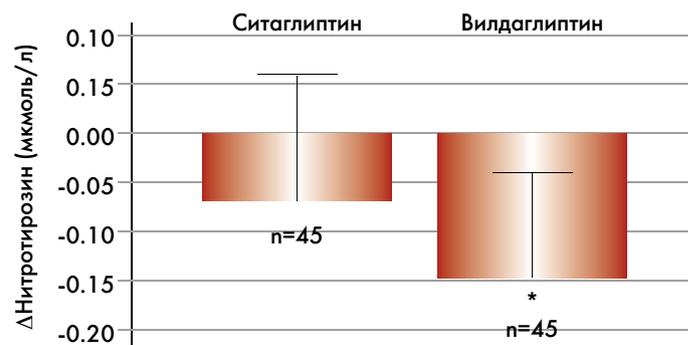


Рис. 2. Снижение уровней медиаторов оксидативного стресса. * $p < 0,05$

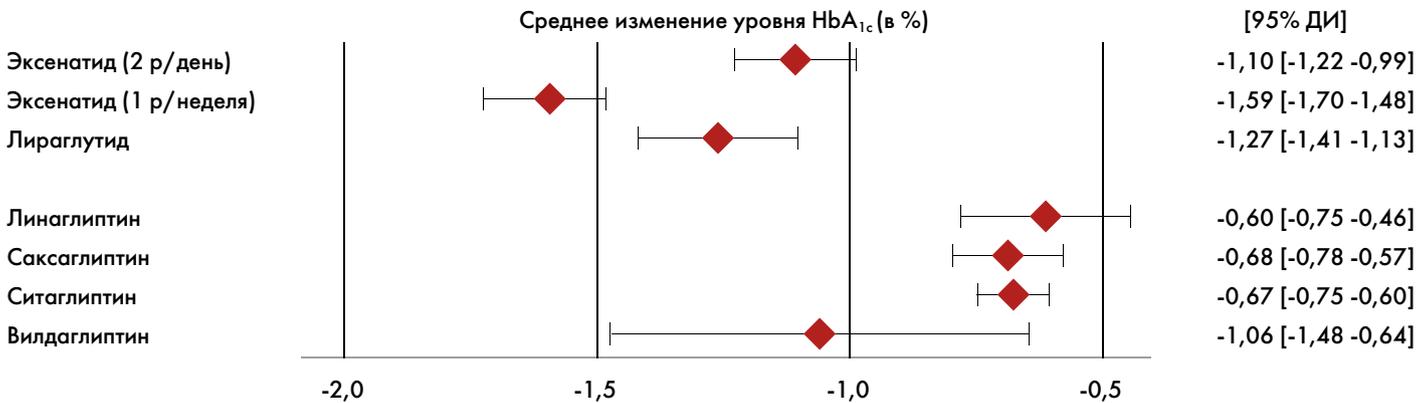
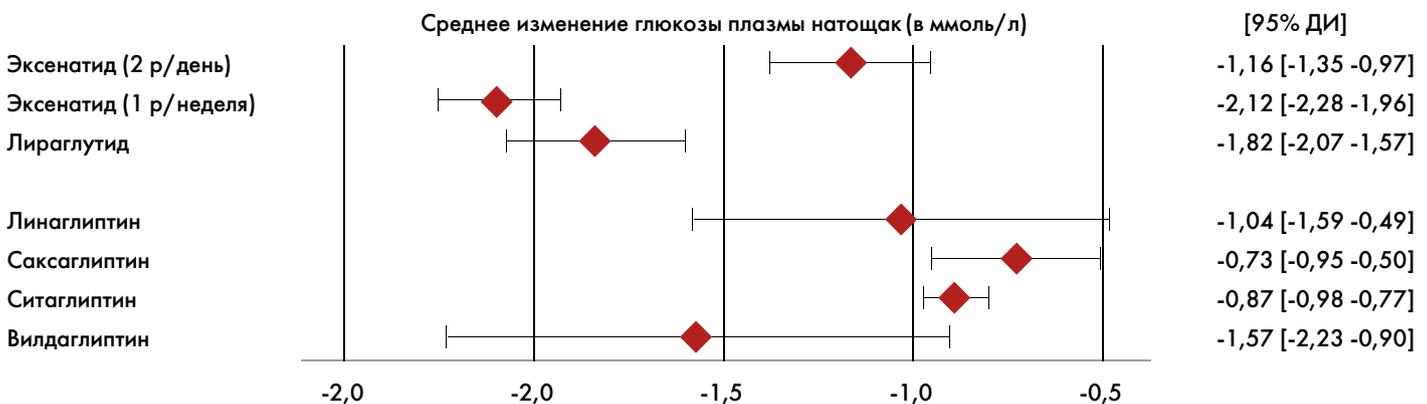
Рис. 3. Эффективность терапии агонистами рецепторов ГПП-1, ингибиторами ДПП-4: динамика уровня HbA_{1c} [9].

Рис. 4. Эффективность терапии агонистами рецепторов ГПП-1, ингибиторами ДПП-4: динамика уровня глюкоза плазмы натощак [9].

и уровнем ГПН ($r=0,257$, $p=0,001$). При этом не обнаружено корреляционной зависимости между HbA_{1c} и ГПН, а также уровнем ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-а в плазме натощак. Также была обнаружена корреляция между САКГ ($r=0,651$, $p=0,01$; $n=90$) и ППГ ($r=0,387$, $p=0,01$; $n=90$) и факторами воспаления. Напротив, содержание маркеров воспаления не коррелировало с уровнем HbA_{1c}, ГПН или ответом β -клеток.

Уровень HbA_{1c}, ГПН, ППГ, маркеров воспаления, а также показатели САКГ и оксидативного стресса были сопоставимыми у пациентов в обеих группах в начале исследования. По окончании 12 недель терапии уровни HbA_{1c} и ППГ остались сопоставимыми в обеих группах, при этом САКГ была ниже ($p=0,01$) в группе вилдаглиптина, чем в группе ситаглиптина. Терапия вилдаглиптином сопровождалась более выраженным снижением уровня нитротирозина ($p=0,01$), ИЛ-6 ($p=0,05$) и ИЛ-18 ($p=0,05$) в сравнении с терапией ситаглиптином.

Принято считать, что экскурсии глюкозы прямо коррелируют с концентрацией нитротирозина, который образуется с участием пероксинитрита – высокотоксичного соединения; отсюда при значительных колебаниях САКГ значительно возрастает образование активного оксиданта пероксинитрина [6]. Исследование показало, что уменьшение САКГ связано со снижением оксидативного стресса и системных маркеров воспаления у пациентов с СД2, что, несомненно, является важной составляющей сахароснижающего воздействия ингибиторов ДПП-4. Эти эффекты были более выражены в группе вилдаглиптина в сравнении с группой ситаглиптина.

Суммируя данные этих двух исследований, можно констатировать, что суточное применение вилдаглиптина обеспечивает более стабильный уровень глюкозы крови в течение суток за счет стабильной концентрации препарата в плазме, что сопровождается нормализующим влиянием на маркеры свободнорадикальных процессов и воспаления [7].

Различия в метаболизме ингибиторов ДПП-4 (в частности, вилдаглиптин действует как субстрат-ингибитор, а ситаглиптин – как конкурентный ингибитор) могут отчасти помочь в объяснении различия эффектов этих препаратов. Особенности фармакокинетического профиля могут обусловить отличия в активности ингибиторов ДПП-4 в течение суток: активность ситаглиптина в плазме по ингибированию фермента ДПП-4 составляет почти 100% через 15–30 минут после приема и 80% через 14 часов после приема 100 мг ситаглиптина. Важно, что высокая степень ингибирования ДПП-4 (>80%) вилдаглиптином (доза 50 мг 2 раза в сутки) сохраняется в течение 24-часового периода [5].

Подобное исследование проводилось в Японии: 20 пациентов были рандомизированы в 2 группы: вилдаглиптин (50 мг 2 раза в день) и ситаглиптин (50 мг 1 раз в день) – согласно локальным инструкциям. После 1 месяца терапии пациентов госпитализировали с целью проведения НМГ. По результатам работы средние суточные уровни глюкозы были значительно ниже в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в сравнении с ситаглиптином ($142,1 \pm 35,5$ vs. $153,2 \pm 37,0$ мг/дл; $p=0,012$). Также у пациентов, полу-

чавших вилдаглиптин, была значительно ниже САКГ ($110,5 \pm 33,5$ vs. $129,4 \pm 45,1$ мг/дл; $p=0,040$); при этом не было отмечено значительной разницы в уровне HbA_{1c} между группами лечения [8].

В связи с небольшим количеством исследований, предполагающих прямое сравнение ингибиторов ДПП-4, существенный интерес представляет крупный мета-анализ, посвященный изучению эффективности препаратов, относящихся к инкретин-направленной терапии (77 РКИ) [9]. При отборе клинических исследований в мета-анализ учитывались следующие критерии: исследования должны были иметь продолжительность не менее 12 недель и не менее 10 пациентов в группе, HbA_{1c} должен был быть первичным параметром оценки; изменения в клиническом состоянии оценивались при добавлении одного сахароснижающего средства. Большая часть клинических исследований была III фазы со средней продолжительностью 24–30 недель, в 85% из них участвовали не менее 90 пациентов в каждой группе (среднее значение HbA_{1c} 8,0–8,6%). В большинстве КИ пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию.

Анализ эффективности лечения показал снижение HbA_{1c} на фоне приема всех препаратов (рис. 3, 4). В целом наиболее выраженное снижение HbA_{1c} наблюдалось при применении агонистов рецепторов

ГПП-1 (эксенатида и лираглутида). Среди ингибиторов ДПП-4 наибольшее снижение HbA_{1c} (рис. 3) отмечено у вилдаглиптина ($-1,06$ [$-1,48$ до $-0,64$]) по сравнению с другими глиптинами (линаглиптин $-0,60$ [$-0,75$ до $-0,45$]; саксаглиптин $-0,68$ [$-0,78$ до $-0,57$]; ситаглиптин $-0,67$ [$-0,75$ до $-0,60$] [95% ДИ]). Снижение ГПН также различалось на фоне применения ингибиторов ДПП-4 (рис. 4); в частности, по среднему изменению ГПН после приема ингибитора ДПП-4, препараты этой группы располагались в порядке его уменьшения следующим образом: вилдаглиптин ($1,57$ [$-2,23$ до $-0,90$]), линаглиптин ($-1,04$ [$-1,59$ до $-0,49$] [95% ДИ]); саксаглиптин ($-0,73$ [$-0,95$ до $-0,50$] [95% ДИ]); ситаглиптин ($-0,87$ [$-0,98$ до $0,77$] [95% ДИ]).

По результатам мета-анализа применение всех ингибиторов ДПП-4 сопровождалось снижением массы тела больных СД2: вилдаглиптин $-0,16$ кг [$-0,92$ до $+0,60$]; ситаглиптин $-0,29$ кг [$-0,61$ до $+0,03$]; саксаглиптин $-0,64$ кг [$-1,11$ до $-0,16$] [95% ДИ].

Подводя итоги, можно с полным основанием утверждать, что на сегодняшний день ингибиторы ДПП-4 представляют собой одну из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов, среди которых, по результатам ряда прямых сравнительных исследований, вилдаглиптин продемонстрировал свое преимущество по стабильности контроля гликемии в течение суток.

Список литературы

- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2007; 24(9):955–961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x>
- Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Drug evaluation: Vildagliptin-metformin single-tablet combination. *Adv Therapy.* 2009; 26(2):138–154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-009-0010-0>
- Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *Journal of Diabetes and its Complications* 2010;24(2):79–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.01.004>
- Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc.* 2009; 49 Suppl 1(Suppl. 1):16–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2009.09078>
- He YL, Yamaguchi M, Ito H, Terao S, Sekiguchi K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010; 48(09):582–595. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CP48582>
- Ischiropoulos H. Biological Tyrosine Nitration: A Pathophysiological Function of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1998; 356(1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1998.0755>
- Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes: Role of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibition. *Diabetes Care.* 2012; 35:2076–2082. *Diabetes Care*;37(2):587–588. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-er02a>
- Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): crossover pilot study (J-VICTORIA study). *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11:92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-92>
- Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review, *Clinical Therapeutics* 2012;34(6):1247–1258. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.013>