Сахарный диабет. 2015;18(4):87-91

Возможности применения глиптинов (ингибиторов дипептидилпептидазы-4) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на различных режимах инсулинотерапии

Галстян Г.Р.[1,2], Сергеева С.В.[1]

[1]ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
[2]ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

В настоящее время получено большое количество доказательств того, что применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) эффективно даже на поздних этапах терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Это особенно важно для тех пациентов с СД2, которые уже получают препараты инсулина и при этом не имеют удовлетворительного контроля гликемии. В данной статье приводится обзор исследований, в которых продемонстрирована высокая сахароснижающая эффективность вилдаглиптина у пациентов с относительно длительным течением заболевания, находящихся на инсулинотерапии. Ингибиторы ДПП-4 нормализуют базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии и снизить риск гипогликемий. Кроме того, интересными являются данные, свидетельствующие о том, что добавление к терапии инсулином вилдаглиптина позволяет достичь не только эффективного снижения уровня HbA_{1c}, но и уменьшения суточной дозы инсулина.
Ключевые слова: *ингибиторы дипептидилпептидазы-4; сахарный диабет 2 типа; инсулинотерапия; вилдаглиптин*

Possible applications of gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) in patients with type 2 diabetes mellitus on the various modes of insulin therapy

Galstyan G.R.[1,2], Sergeeva S.V.[1]
[1]*Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation*
[2]*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

The evidence for DPP-4 inhibitors effectiveness at the late stages of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are still growing. This is particularly important for those patients who receive insulin without adequately glycemic control. This publication provides the overview of studies which demonstrate high efficacy of Vildagliptin in reducing the blood glucose level in patients with hight duration of T2DM and insulin therapy. DPP-4 inhibitors normalize basal and postprandial glucagon secretion with pancreas α-cells that helps to provide better glycemic control and to reduce a risk of hypoglycemia. Besides, there are very interesting data for Vildagliptin to reduce insulin requirement in T2DM patients in addition to HbA_{1c} level decrease.
Keywords*: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; diabetes mellitus 2 type; insulin therapy; vildagliptin*

DOI: 10.14341/DM7624

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, «сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран». Это единственное хроническое неинфекционное заболевание, пандемические темпы роста которого обусловили принятие в декабре 2006 г. резолюции Организации Объединенных Наций (ООН), призывающей создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике сахарного диабета (СД) и его осложнений.

Результаты широкомасштабных исследований UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) убедительно продемонстрировали значение интенсивного контроля гликемии в управлении СД [1, 2, 3].

В последние годы значительное внимание уделяют изучению роли двух гормонов желудочно-кишечного тракта, которые активно участвуют в регуляции секреции инсулина, а, следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. К ним относят глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Одним из подходов использования терапевтических эффектов ГПП-1 и ГИП является ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), под воздействием которого в организме происходит их быстрая деактивация. Применение ингибиторов ДПП-4, на фоне приема которых достигается повышение уровня инкретинов, представляет собой физиологический путь восстановления нарушенной продукции инсулина и коррекции уровня

© Сахарный диабет, 2015

Сахарный диабет. 2015;18(4):87-91

глюкагона – ключевых расстройств, которые характерны для СД2.

Патогенетически обусловленный механизм действия этой группы препаратов позволяет успешно использовать их у большинства пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины. Кроме того, в настоящее время мы получаем все больше доказательств того, что применение ингибиторов ДПП-4, таких как вилдаглиптин, эффективно даже на поздних этапах терапии СД2 [4, 5]. В исследованиях продемонстрирована высокая сахароснижающая эффективность вилдаглиптина у пациентов с относительно длительным течением заболевания [6]. Ингибиторы ДПП-4 значимо снижают базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии за счет снижения продукции глюкозы печенью. Вероятно, именно за счет влияния на секрецию глюкагона объясняется сахароснижающее действие ингибиторов ДПП-4, в том числе у пациентов с относительно низкой секрецией инсулина. При этом вилдаглиптин обеспечивает глюкозозависимую регуляцию функции β- и α-клеток, благодаря чему риск развития гипогликемии минимален. Среди преимуществ глиптинов следует также отметить их нейтральное влияние на динамику массы тела и возможность их использования у пациентов со сниженной функцией почек. Таким образом, большой интерес вызывает изучение дополнительных преимуществ, которые может обеспечить применение данной группы препаратов у пациентов с длительным течением СД, не достигших адекватного контроля на инсулинотерапии.

Данные UKPDS четко продемонстрировали неуклонно прогрессирующий характер заболевания [1]. Соответственно, вопрос назначения инсулина в конечном итоге встает перед большинством пациентов СД2. Решение начать инсулинотерапию у больных СД2 зачастую затягивается. Гипогликемические состояния, прибавка массы тела, сложность инсулинотерапии являются основными ограничивающими факторами проведения своевременной интенсификации терапии и достижения адекватного контроля у большего числа пациентов СД2 на инсулинотерапии. Ассоциированная с тяжелыми гипогликемиями повышенная сердечно-сосудистая и общая летальность рассматривается в современной диабетологии как одна из ключевых проблем, решению которой посвящено множество усилий. В связи с этим трудно переоценить ценность препаратов, которые, при добавлении к терапии инсулином, позволяют улучшить показатели гликемии и при этом не повышают риск развития гипогликемических эпизодов. В данном обзоре мы подробнее остановимся на нескольких исследованиях, продемонстрировавших положительные эффекты добавления к лечению вилдаглиптина пациентам на инсулине.

Первое исследование комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином было завершено в 2007 г. V. Fonseca и соавт. [7]. Это было 24-недельное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором пациентам с СД2 и неадекватным гликемическим контролем на терапии инсулином НПХ в дозе >30 Ед/сут (исходный уровень HbA_{1c} 7,5–11%) был добавлен либо вилдаглиптин (n=144) в дозировке 50 мг 2 раза, либо плацебо (n=152). Длительность диабета у включенных в исследование составил в среднем 15 лет. Кроме того, все пациенты находились на инсулинотерапии более 6 лет. На протяжении 12 недель режим инсулинотерапии у пациентов не менялся. Средняя суточная доза инсулина была одинакова в обеих группах терапии (81 Ед – в группе инсулин + вилдаглиптин и 82 Ед – в группе инсулин + плацебо).

Через 24 недели наблюдения значения уровня HbA_{1c} в основной группе снизились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – всего на 0,2%. Интересно отметить, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению уровня гликогемоглобина (HbA_{1c}) на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы динамики HbA_{1c} в зависимости от возраста отмечено не было [7] (рис. 1).

Необходимо отметить, что эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α-клеток поджелудочной железы к глюкозе, так, в группе плацебо было зарегистрировано 10 эпизодов тяжелых гипогликемий, в то время как в группе вилдаглиптина – 0 [7]. Эти данные являются чрезвычайно актуальными, учитывая и прогрессивный рост распространенности СД2 в старшей возрастной группе, и увеличение продолжительности жизни пациентов с относительно ранним дебютом заболевания и, соответственно, необходимостью назначения инсулинотерапии с течением времени. Следует также отдельно подчеркнуть, что риск развития тяжелых гипогликемий у пожилых пациентов значительно выше [8]. В 28-недельном продолжении основного исследования динамика снижения частоты гипогликемий у пациентов, получавших вилдаглиптин + инсулин, стала еще более очевидной [9] (рис. 2).

В 2011 г. были опубликованы данные многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопас-

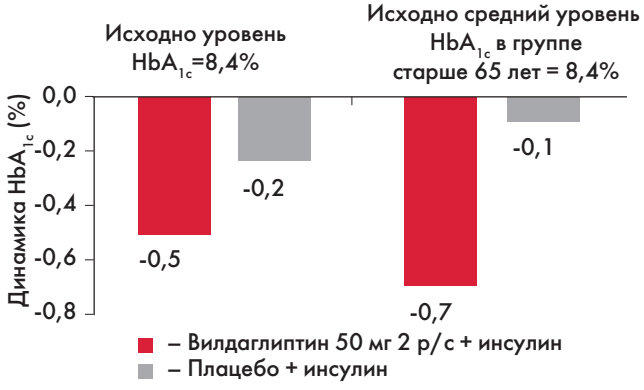

Рис. 1. Динамика HbA_{1c} в основной группе и группе пациентов старше 65 лет при добавлении вилдаглиптина к инсулину [7].

© Сахарный диабет, 2015

Сахарный диабет. 2015;18(4):87-91

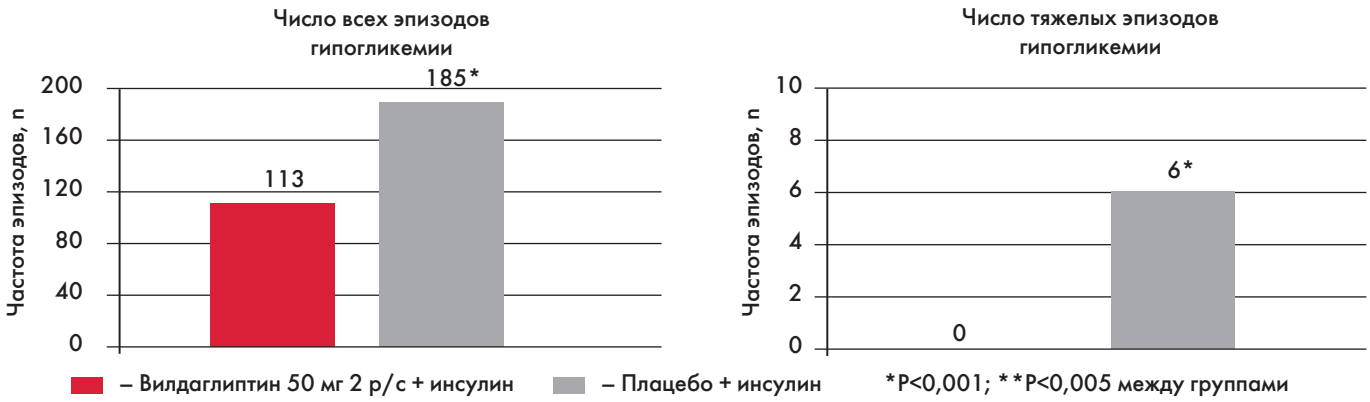

Рис. 2. Снижение риска гипогликемий при добавлении вилдаглиптина к инсулину [9].

ности добавления вилдаглиптина пациентам на терапии инсулином или инсулином в комбинации с метформином [10]. В данном исследовании средняя длительность заболевания составила 13 лет, а средняя продолжительность терапии инсулином – около 5 лет. Терапию базальным инсулином получали 40% пациентов, 60% находились на терапии готовыми смесями препаратов инсулина. Согласно дизайну исследования, доза инсулина оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. Более 60% пациентов также получали метформин (средняя доза 1900 мг/сут).

Исходно средний уровень HbA_{1c} составлял 8,8%. После 24 недель лечения в группе вилдаглиптина отмечалось снижение показателя на 0,8%, при этом межгрупповая разница составила 0,7% ($p<0,001$). Следует отметить, что значительное снижение HbA_{1c} при добавлении вилдаглиптина отмечалось у всех пациентов, независимо от того, находились они только на инсулинотерапии или дополнительно принимали метформин. Очень важно отметить, что улучшение гликемического контроля не сопровождалось повышением риска гипогликемий и увеличением массы тела [10].

Часто инсулинотерапия показана пациентам с длительным течением СД2 и тяжелой почечной недостаточностью. У данной категории пациентов особенно сложно достичь эффективного управления гликемией, вследствие ограничения терапевтических возможностей и наличия сопутствующих заболеваний. В исследовании Lukashevich V. et al. участвовали 515 больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5 стадии, которым назначался вилдаглиптин в дозировке 50 мг в сутки. Группа контроля получала плацебо [11]. При этом подавляющее большинство пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП (80%; n=178) находились на инсулинотерапии. Средняя доза инсулина составляла 52 Ед/сут. Среди данной когорты был проведен отдельный анализ, для оценки безопасности применения вилдаглиптина у особых категорий больных [12]. Исходный уровень HbA_{1c} был несколько ниже, чем в предыдущих двух исследованиях (в среднем 7,7%). Через 24 недели терапии в группе вилдаглиптина зафиксировано значительное улучшение гликемического контроля. Так, амплитуда снижения HbA_{1c} достигла 0,9% при межгрупповой разнице – 0,6% ($p<0,001$) (рис. 3). Известно, что при интенсификации терапии и достижении значений $HbA_{1c}<7\%$, существует возрастающая опасность гипогликемических эпизодов. Однако в данном исследовании обе группы имели сравнимый профиль безопасности по гипогликемиям: в группе вилдаглиптина риск развития тяжелой гипогликемии составил 2,0%, в группе контроля – 2,6% ($p<0,001$). При этом в группе вилдаглиптина не отмечалось прибавки массы тела. Эти данные свидетельствует о безопасности применения вилдаглиптина в комбинации с инсулином у сложной категории пациентов с СД2.

В проспективном нерандомизированном многоцентровом обсервационном исследованиии Ved P. et al. было установлено, что назначение препаратов Галвус или ГалвусМет пациентам с СД2 на инсулинотерапии позволяет достичь не только эффективного снижения уровня HbA_{1c}, но и уменьшения суточной дозы инсулина [13]. В него были включены пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, с ИМТ≥23 кг/м^2 и ≤35 кг/м^2 с неадекватным контролем гликемии, получающие стабильные дозы инсулина в течение не менее трех месяцев, предшествующих исследованию. Все пациенты имели уровень HbA_{1c}≥7%, глюкозу плазмы натощак ≥140 мг/дл и постпрандиальный уровень гликемии ≥200 мг/дл.

Рис. 3. Динамика HbA_{1c} (%) при применении вилдаглиптина в комбинации с инсулином у пациентов с СД2 и ХБП 3–5 ст.

© Сахарный диабет, 2015

Сахарный диабет. 2015;18(4):87-91

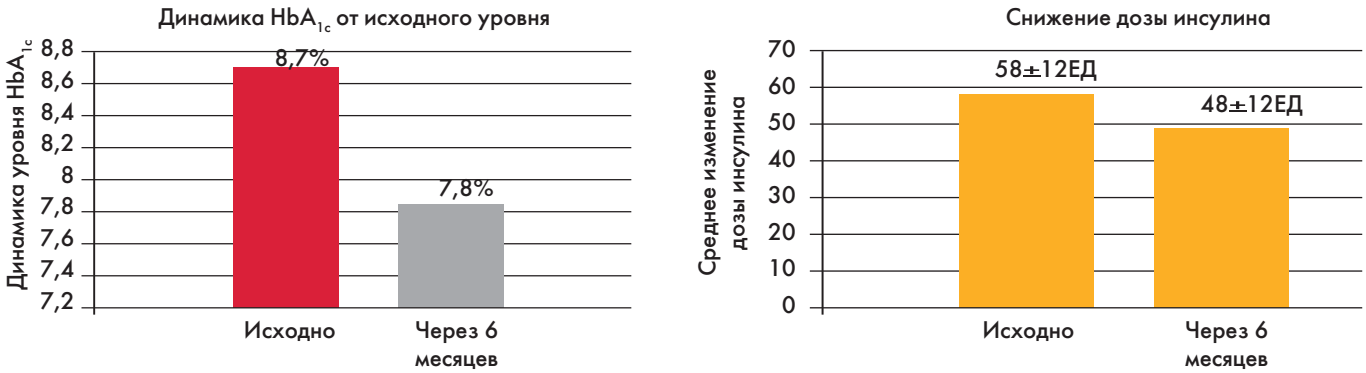

Рис. 4. Динамика гликированного гемоглобина и снижение дозы инсулина при добавлении к инсулинотерапии вилдаглиптина.

На старте исследования всем пациентам была проведена интенсификация терапии либо вилдаглиптином 50 мг, либо фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (50/500, 850 или 1000 мг). Титрацию доз препаратов проводили в соответствии с целевыми показателями гликемии. Через 12 недель наблюдения уровень HbA_{1c} снизился с 9,1% до 7,6% (амплитуда снижения составила 1,4%), кроме того уровень гликемии натощак достиг 124,93±30,11 мг/дл в сравнении с 194,94±56,19 мг/дл исходно, показатель постпрандиальной гликемии к концу исследования составлял 172,05±37,41 мг/дл в сравнении с 287,60±78,15 мг/дл исходно ($p<0,0001$). На этом фоне было зафиксировано существенное снижение средней дозы инсулина с 36,26±18,21 Ед на момент включения в исследование до 26,87±16,49 Ед через 12 недель терапии ($p<0,0001$).

В отделении диабетической стопы ФГБУ Эндокринологический научный центр на регулярной основе проходят стационарное лечение пациенты с СД2 и синдромом диабетической стопы. В большинстве случаев при поступлении выявляется неудовлетворительное состояние контроля гликемии, требующее коррекции сахароснижающей терапии. При этом приходится учитывать ряд особенностей течения заболевания с учетом наличия сопутствующих осложнений и длительности СД, а также особенностей ведения пациентов с синдромом диабетической стопы. Прежде всего, это: ограничение двигательной активности, а значит ухудшение действия инсулина и увеличение вероятности прибавки массы тела; наличие сопутствующей ХБП, а значит, высокого риска гипогликемий и необходимость отмены или адаптации дозы сахароснижающих препаратов; а также наличие автономной нейропатии – и, следовательно, нарушение распознавания и контррегуляции гипогликемий. Все эти факторы становятся еще более актуальными у тех пациентов с СД2, которые уже получают лечение препаратами инсулина и при этом не имеют удовлетворительного контроля гликемии. Следовательно, представляется важным анализ данных по оценке эффективности и безопасности добавления к лечению инсулином ингибиторов ДПП-4 у данной категории пациентов. В отделении лечения диабетической стопы с марта 2012 по март 2015 года были проанализированы 64 истории болезни пациентов с СД2, соответствующие следующим критериям: наличие СД2, $HbA_{1c}>7,5\%$ на фоне различных режимов инсулинотерапии в комбинации или без сопутствующей пероральной сахароснижающей терапии, возможность мониторинга состояния гликемического контроля не менее чем в течение 6 месяцев. Всем пациентам с целью улучшения гликемического контроля к терапии препаратами инсулина был добавлен ДПП-4 (препарат Галвус) в суточной дозе 100 мг, при исходном приеме метформина – осуществлена замена на препарат Галвус Мет. Было отмечено улучшение показателей гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи в ходе периода госпитализации на 2,7±1,7 ммоль/л и 4,5±1,9 ммоль/л в среднем, при долгосрочном наблюдении динамика HbA_{1c} составила в среднем 0,9% (рис. 4). У 20 пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии улучшение гликемического контроля сопровождалось снижением суточной дозы инсулина на 18% от исходных показателей. Тяжелых гипогликемических эпизодов за время наблюдения в целом в группе не было отмечено ни у одного пациента. Существенной динамики массы тела по группе также не отмечалось, хотя у отдельных пациентов сочетание модификации питания и рационального использования сахароснижающей терапии сопровождалось значимым снижением массы тела.

Заключение

На основании данных исследований и собственного опыта можно сделать вывод о том, что добавление к терапии инсулином глиптинов расширяет терапевтические возможности у пациентов с СД2 с длительным течением и неудовлетворительным контролем заболевания. Особенно это важно для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Немаловажным фактором целесообразности такой комбинации могли бы стать данные фармакоэкономического анализа с учетом снижения необходимости интенсификации инсулинотерапии, снижения доз инсулина и благоприятным профилем безопасности в отношении риска развития тяжелых гипогликемий и прибавки массы тела.

Информация о конфликте интересов

Галстян Г.Р. выступает с лекциями и является членом международных и отечественных советов экспертов, поддерживаемых компаниями ООО «Ново Нордиск»,

© Сахарный диабет, 2015

Сахарный диабет. 2015;18(4):87-91

«Эли Лилли Восток СА», «Санофи», «Новартис», «Астра Зенека», «Берингер Ингельхайм» и ООО «МСД Фармасьютикалс».

Сергеева С.В. декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с написанием настоящей статьи.

Список литературы

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet.352(9131):837-853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
2. Turner RC, Holman RR. Lessons from UK prospective diabetes study. Diabetes research and clinical practice.28:S151-S157. doi: 10.1016/0168-8227(95)01105-M
3. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 1993;329(14):977-986. doi: doi:10.1056/NEJM199309303291401
4. Ahluwalia R, Vora J. Emerging role of insulin with incretin therapies for management of type 2 diabetes. Diabetes Therapy. 2011;2(3):146-161. doi: 10.1007/s13300-011-0005-0
5. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al. Combination Therapies of DPP4 Inhibitors and GLP1 Analogues with Insulin in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11(6):992-1000. doi: 10.2174/15701611113119990103
6. Schweizer A, Dejager S, Foley JE. Impact of Insulin Resistance, Body Mass Index, Disease Duration, and Duration of Metformin Use on the Efficacy of Vildagliptin. Diabetes Therapy. 2012;3(1):8. doi: 10.1007/s13300-012-0008-5
7. Fonseca V, Dejager S, Albrecht D, et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes. 2006;55(suppl 1): p.A111. Abstract 467-P
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: Практическое руководство для врачей. – M; 2011. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet v pozhilom vozraste: diagnostika, klinika, lechenie: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2011.]
9. Boyle PJ. Adaptations leading to hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus and comparison with type 2 diabetes mellitus. International journal of clinical practice Supplement. 2000(112):39-44.
10. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia. 2007;50(6):1148-1155. doi: 10.1007/s00125-007-0633-0
11. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(3):252-257. doi: 10.1111/dom.12020
12. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011;13(10):947-954. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x
13. Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, et al. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:21-28. doi: 10.2147/VHRM.S39300
14. Ved P, Shah S. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012;16 Suppl 1:S110-113. doi: 10.4103/2230-8210.94258

Галстян Гагик Радикович — д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация
E-mail: foot@endocrincentr.ru

Сергеева Светлана Викторовна — врач отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

© Сахарный диабет, 2015