

Лечение сахарного диабета 2 типа ингибиторами дипептидилпептидазы-4

Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является сложным заболеванием, требующим многокомпонентного терапевтического воздействия. Однако наиболее сложным в ведении пациентов с СД2 является достижение оптимального контроля заболевания без увеличения риска гипогликемических эпизодов и прибавки массы тела. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 улучшают гликемический контроль путем повышения секреторного ответа β -клеток на глюкозу и подавления секреции глюкагона. В статье приводится анализ результатов клинических исследований эффективности использования одного из препаратов этого класса – вилдаглиптина – в монотерапии и комбинированной терапии пациентов с СД2. *Ключевые слова:* глюкагон, глюкагон-подобный пептид, ингибитор дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин.

Resume. Type 2 diabetes is difficult to manage and multiple therapeutic approach are usually needed. Moreover, addition to the initial treatment of most currently available oral antidiabetic agents increases the risk of hypoglycaemia and causes a weight gain. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors improve glycaemic control by increasing pancreatic beta cell responsiveness to glucose and suppressing inappropriate glucagon secretion. This article summarizes the data from randomized clinical trial in which efficacy and safety of vildagliptin were assessed. *Key words:* glucagon, glucagon like peptide, dipeptidyl peptidase inhibitor-IV, vildagliptin.

Сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний. В Российской Федерации число зарегистрированных пациентов с СД2 превышает 3 млн человек, по данным контрольно-эпидемиологических исследований и согласно данным экспертов Международной Диабетической Федерации (IDF), реальное число пациентов с СД в России превышает 9 млн, а в мире – более 250 млн человек [1]. Поскольку пандемия ожирения носит нарастающий характер, продолжает прогрессивно увеличиваться число людей, страдающих хроническими заболеваниями, в том числе СД. По данным эпидемиологов, ожидаемый рост числа больных СД через 25 лет превысит 380 млн человек [1]. Несмотря на очевидный прогресс современной медицины, ежегодно более 3,8 млн человек в мире погибают от СД (одна смерть – каждые 10 секунд). Хроническая гипергликемия является основной причиной повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД2, высокого риска развития микрососудистых осложнений. В течение нескольких десятилетий медикаментозное лечение СД2 было представлено препаратами инсулина и сульфонилмочевины, далее в клиническую практику вошли бигуаниды. Однако со временем стало очевидно, что сложность патогенетического механизма развития заболевания, прогрессирующий характер его течения не позволяет достичь оптимального контроля гликемии и поддерживать его на протяжении длительного периода времени. Отсюда – необходимость создания новых направлений в лечении диабета. За последние 10-15 лет появились новые терапевтические классы: глитазоны, ингибиторы α -глюкозидазы, глиниды, ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-4),

аналоги глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1), аналоги амилина, секвестранты желчных кислот. Такое разнообразие лекарственных средств, с одной стороны, создает новые возможности для эффективного лечения пациентов, с другой – ставит ряд вопросов о безопасности длительного применения, клинической и экономической целесообразности применения новых сахароснижающих препаратов (ССП). Таким образом, должно пройти определенное время, в течение которого результатами контролируемых исследований и анализа данных клинической практики будет засвидетельствована эффективность и безопасность каждого представителя определенного класса. Эта позиция нашла отражение в алгоритме по регуляции углеводного обмена у пациентов с СД2 ADA (Американская диабетическая ассоциация) и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета). В нем авторы предложили разделение сахароснижающей терапии на 2 линии: препараты с хорошо изученными свойствами благодаря более длительному периоду использования в клинической практике (бигуаниды, сульфонилмочевина, препараты инсулина) и схемы лечения, где используются новые менее изученные лекарственные средства [14]. Наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с СД2 выдвинуло высокие требования к безопасности СПП. Сахароснижающий потенциал препарата должен сочетаться с низким риском гипогликемий, отсутствием влияния в отношении прибавки массы тела, а также как минимум нейтралитетом по воздействию на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальное давление, липидный профиль, маркеры воспаления). Данные аспекты явились основой для широкой дискуссии диабетологи-

Таблица 1

Сводная таблица по влиянию ингибиторов ДПП-4 на динамику HbA _{1c} , вес и частоту гипогликемий у пациентов СД2					
Исследование	Число больных/ Длительность наблюдения	Режим дозирования Препарат сравнения	Динамика HbA _{1c} , %	Динамика веса, кг	Гипогликемии
Вилдаглиптин					
Dejager ¹³ 2007	Пациенты, не получавшие ССП 632/24 нед.	В 50 мг 1 р. В 50 мг 2 р. В 100 мг 1 р. Плацебо	В – 0,9% Пл. – 0,3%	В – -1,8 кгПл. – 1,4 кг	Нет
Pan ¹⁴ 2008	Пациенты, не получавшие ССП 661/24 нед.	В 50 мг 2 р. А 300 мг 3р.	В – 1,4% А – 1,3%	В – 0,4 кг А – 1,7 кг	Нет
Pi-Sunyer ¹⁵ 2007	Пациенты, не получавшие ССП 354/24 нед.	В 50 мг 1 р. В 50 мг 2 р. В 100 мг 1 р. Плацебо	В – 0,8% Пл. – 0,0%	В – -0,4 кг Пл. – 1,7 кг	Нет
Scweizer ¹⁶ 2007	Пациенты, не получавшие ССП 780/52 нед. HbA _{1c} 7,5-11,0%	В 100 мг 1 р. Мет. – 2000 мг/сут	В – 1,0% Мет. – 1,4% (p<0,001)	В – +0,3 кг Пл. – 1,9 кг (p<0,001)	Менее 1% в каждой группе
Garber ¹⁷ 2007	Добавление к лечению Пио 463/24 нед.	В 50 мг 1 р. В 50 мг 2 р. Плацебо	В – 1,0% Пл. – 0,3%	В – +1,3 кг Пл. – +1,4 кг	Нет

ческого и эндокринологического сообществ [15] и обсуждаются в критическом анализе вышеупомянутого алгоритма. Schernthaner G. и соавт. пришли к выводу, что представленный Nathan D. и соавт. алгоритм имеет ряд недостатков, требует пересмотра с учетом наличия данных, полученных по результатам недавних исследований о влиянии гликемического контроля на течение микрососудистых и макрососудистых осложнений и способах его достижения. С точки зрения авторов статьи, подразделение сахароснижающих препаратов на две линии основано не на принципах доказательной медицины и не позволяет учесть многофакторный характер патофизиологических изменений, лежащих в основе заболевания, что, соответственно, не позволяет индивидуализировать лечение и достичь лучших результатов и высокого качества оказания медицинской помощи больным СД2 [19]. С точки зрения патофизиологической оправданности и, по крайней мере, краткосрочной безопасности, наиболее привлекательным из всех новых линий сахароснижающей терапии представляется инкретин-направленная терапия. Эндогенные инкретиновые гормоны — глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1 — являются гормонами белковой структуры, секретируются эндокринными клетками в кишечнике в процессе переваривания пищи, существенным образом потенцируют глюкозозависимую секрецию инсулина, ингибируют секрецию глюкагона, а ГПП-1 замедляет опорожнение желудка [2, 8]. Основным ограничением использования эндогенных инкретинов является их инактивация (в течение 1-2 минут) ферментом ДПП-4. У пациентов с СД2 отмечается нарушение чувствительности клеток к ГИП, а также снижение активности ГПП-1 [20]. В соответствии с этим терапевтические подходы, направленные на возмещение утраченной инкретиновой составляющей регуляции углеводного обмена: повышение эндогенной активности ГПП-1 путем ингибирования ДПП-4 (глиптины: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) или использование нечувствительной к воз-

действию ДПП-4 молекулы, обладающей действием ГПП-1 (инкретиномиметик эксенатид или аналог ГПП-1 лираглутид). По данным некоторых исследований, у пациентов с СД2 гипергликемия приводит к повышению уровня активности ДПП-4 [13, 18]. ДПП-4 относится к числу сложных ферментов, расщепляющих большое число хемокинов и пептидных гормонов. Однако основными эндогенными субстратами для ДПП-4 являются ГИП и ГПП-1. Первые доклинические экспериментальные исследования показали, что ингибирование активности ДПП-4 приводит к повышению уровня биологически активного ГИП и ГПП-1, что, в свою очередь, сопровождается значительным улучшением толерантности к глюкозе и резистентности к индуцированному избыточным питанием ожирению и гипергликемии [9].

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 (табл. 1).

Основными критериями оценки эффективности являлись динамика уровня HbA_{1c}, массы тела и частоты гипогликемических эпизодов при применении вилдаглиптина в виде монотерапии. Как видно из таблицы 1, во всех исследованиях монотерапия вилдаглиптином у пациентов, ранее не получавших медикаментозное лечение ССП, приводила к значимому снижению уровня HbA_{1c} без увеличения массы тела, и не было отмечено развития тяжелых гипогликемий или гипогликемий вовсе. Только в одном исследовании, где проводилось сравнение комбинации вилдаглиптина с глитазонами, имело место увеличение массы тела, что было сопоставимо с группой плацебо. Следует отметить, что положительная динамика по уровню гликемии натощак, гликированного гемоглобина, массы тела, отсутствию нарастания гипогликемических эпизодов, согласно результатам исследований, сравнима по всем трем зарегистрированным на сегодняшний

день ингибиторам ДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин), сохранялась на протяжении 2-летнего периода наблюдения и по снижению уровня HbA_{1c} соответствовала 1% [5].

С точки зрения достижения целевого уровня гликемии при СД2, очевидно преимущество комбинированной сахароснижающей терапии. Однако не все сочетания являются оправданными, с точки зрения достижения положительного результата. Например, добавление к лечению бигуанидами препаратов сульфонилмочевины может привести к увеличению риска развития гипогликемий и нивелировать нейтральный эффект метформина в отношении динамики массы тела. Комбинированное лечение метформином с глитазонами не вызывает опасений по поводу развития гипогликемий, однако может сопровождаться увеличением массы тела, что крайне нежелательно, когда речь идет о пациентах с избыточной массой тела или ожирением. Комбинация ингибиторов ДПП-4 с метформином обеспечивает лучший гликемический контроль при низком риске развития гипогликемических эпизодов и отсутствии увеличения массы тела. Результаты контролируемого рандомизированного исследования, где проводилось сравнение комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в разных дозах (вилдаглиптин 50 мг + метформин 500 мг, вилдаглиптин 50 мг + метформин 100 мг по сравнению с монотерапией метформином 2000 мг/сут), показали преимущество комбинированной терапии [20]. Снижение гликированного гемоглобина HbA_{1c} в группе пациентов, имевших самые максимальные показатели (HbA_{1c}>10%) на фоне комбинированной терапии, в том числе на малых дозах метформина, составило 3,2% по сравнению с группой на монотерапии метформином — 1,9% (p<0,001). При этом не было отмечено развития гипогликемических эпизодов и прибавки массы тела ни в одной из исследуемых групп. Таким образом, комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином имеет преимущество по сравнению с высокими дозами монотерапии метформином, что позволяет достичь лучших показателей гликемии при меньшей частоте развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Терапия ингибиторами ДПП-4 значительно улучшает функцию β-клеток, восстанавливая первую фазу секреции инсулина за счет повышения чувствительности β-клетки к глюкозе. Одновременно с этим подавляется секреция глюкагона. Оба процесса носят глюкозозависимый характер, то есть повышение секреции инсулина и подавление продукции глюкагона зависит

от уровня гликемии и наиболее значимо при показателях глюкозы плазмы свыше 4,5 ммоль/л. Именно эта особенность относит этот класс препаратов в разряд безопасных с точки зрения низкого риска гипогликемических эпизодов. Полноценное восстановление и поддержание функции β-клеток, наряду с увеличением или сохранением их массы, могло бы быть основой для предотвращения прогрессирующего характера течения заболевания. Вопрос о том, сохраняется ли эффект ингибиторов ДПП-4 в отношении функции β-клеток после их отмены, был поставлен в исследовании Bunck M. и соавт. [4]. Проводилась оценка функциональной активности β-клеток в условиях эугликемического клемпа и стимуляции секреции инсулина гипергликемией и аргинином у 35 пациентов с СД2, с HbA_{1c} менее 7,5%, ранее не получавших ССП. После оценки исходных параметров стимулированного С-пептида пациенты были рандомизированы на группы: 17 человек получали терапию вилдаглиптином и 18 человек — плацебо в течение года. Было отмечено значительное улучшение функции β-клеток в группе пациентов на терапии вилдаглиптином по сравнению с пациентами на плацебо. Повторное исследование стимулированной секреции С-пептида через 12 недель после отмены препарата показало нивелирование ранее достигнутого положительного эффекта в отношении функциональной активности β-клеток. Таким образом, это исследование подтверждает необходимость длительного применения ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД2.

Допущенные для клинического использования три препарата, представители нового класса ингибиторов ДПП-4 — ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин, могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами. Препарат вилдаглиптин может применяться также в комбинации с препаратами инсулина длительного действия. По результатам исследования Fonseca V. и соавт., добавление вилдаглиптина к инсулину приводит к большему снижению уровня гликированного гемоглобина по сравнению с инсулинотерапией + плацебо без увеличения частоты гипогликемических эпизодов [10].

Появление нового класса таблетированных сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4, имеющих достаточный сахароснижающий потенциал при одновременно благоприятном профиле безопасности, отсутствии риска гипогликемий, нейтральном влиянии на вес, расширяет возможности достижения и поддержания оптимального контроля гликемии у большого числа пациентов с СД2.

Литература

1. www.diabetes.org/diabetes-statistics. Last accessed 07 May 2010. www.worlddiabetes-day.org/en/the-campaign/unite-for-diabetes/why-diabetes. Last accessed 07 May 2010.
2. Ahren B. Glucagon-like peptide-1 (GLP1): a gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *Bioessays* 20, P. 642–651 (1998).
3. Ahren B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nature reviews Drug Discovery* 8 (2009), P. 369–385.
4. Baunck M. Function and Glycaemic control following one-year vildagliptin treatment and after 12-week washout in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia ADA, Orlando 2010 OP 321.
5. Davidson J. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 Inhibitors // *Clinical Journal of Medicine*, 2009; V. 76, S28–S38.
6. Dejager S., Razac S., Foley J. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: 24 week RCT // *Horm. Metab. Res.*, 2007; 39: P. 218–223.
7. Dotta F., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.*, 2009 11(5): P. 506–516; // *Metab.* 3, P. 153–165 (2006).
8. Drucker D. The biology of incretin hormones // *Cell. Metab.* 3, P. 153–165 (2006).

9. Druckner D.J. Dipeptidyl Peptidase-4 inhibition and the treatment of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. 2007 Jun; 30(6): P. 1335–43.
10. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht M. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Jun; 50(6): P. 1148–51.
11. Garber A., Schweizer et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidine monotherapy // *Diab. Obes. Metab.*, 2007; 9: P. 166–174.
12. Goke B., Herbson et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes *Horm Metab Res* 2008; 40: P. 892–895.
13. Manucci E., Pala L., Ciani S. et al. Hyperglycaemia increases DPP-IV activity in diabetes mellitus // *Diabetologia* 48: P. 1168–1172, 2005.
14. Nathan D., Buse J., Davidson M. et al. (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia* (2010) 52: P. 17–30.
15. Nolan J.J. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia* (2010) 53: P. 1247–1249.
16. Pan C. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 Diabetes // *Diabet. Med.*, 2008; 25: P. 435–441.
17. Pi-Suayaer F., Schweizer A., Mills D. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 Diabetes // *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2007; 76: P. 132–138.
18. Ryskjaer J., Deacon C.F. et al. Plasma DPP-IV activity in patients with type 2 diabetes Mellitus correlates positively with HbA_{1c} levels, but is not acutely affected by food intake // *Eur. J. of Endocrinology* 155: P. 485–493, 2006.
19. Scherthaner G., Barnett H., Betteridge D.J et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* (2010) 53: P. 1258–1269.
21. Schwiezer A., Counturier A. Foley Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve type 2 Diabetic patients // *Diabetes Med.*, 2007; 24: P. 955–961.
22. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*, 2004; 47(3): P. 357–366.

Галстян Г.Р.

заведующий отделением диабетической стопы ФГУ ЭНЦ, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
E-mail: foot@endocrincentr.ru