

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 при лечении сахарного диабета типа 2

Т.Б.Моргунова[✉], В.В.Фадеев

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Сахарный диабет типа 2 – одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. В статье обсуждаются новые классы сахароснижающих препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2), подходы к их назначению. Также рассматриваются вопросы кардиоваскулярной безопасности современных сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты, лечение, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

[✉]tanmorgun@mail.ru

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 при лечении сахарного диабета типа 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 20–23.

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus

T.B.Morgunova[✉], V.V.Fadeev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases. This article discusses the new classes of antihyperglycemic agents (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), the approaches for prescription these drugs. The article also discusses the cardiovascular safety of new antihyperglycemic agents.

Key words: type 2 diabetes mellitus, antihyperglycemic agents, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

[✉]tanmorgun@mail.ru

For citation: Morgunova T.B., Fadeev V.V. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 20–23.

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) – это хроническое заболевание, распространенность которого в мире неуклонно растет, особенно в развивающихся странах. По ориентировочным подсчетам, ожидаемое увеличение числа больных СД типа 2 составит 69% в период с 2010 по 2030 г., что приведет к приросту абсолютного числа пациентов с 285 до 439 млн [1]. Примерно 60% больных с диагностированным СД типа 2 не достигают целевых показателей гликемического контроля, что сопровождается повышением риска развития микро- и макрососудистых осложнений и в дальнейшем – риска инвалидизации и смертности.

СД типа 2 развивается вследствие комплекса метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. Для большинства пациентов с СД типа 2 характерна избыточная масса тела или ожирение, что и служит основной причиной инсулинорезистентности. На момент выявления СД типа 2 у больных, как правило, нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, но секреция инсулина недостаточна в ответ на гипергликемию.

В настоящее время в клинической практике используются разные классы сахароснижающих препаратов. Согласно современным рекомендациям препаратом 1-й линии для лечения пациентов с СД типа 2 является метформин. Метформин характеризуется высокой эффективностью – при назначении его в монотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет до 1–2%. Метформин не способствует прибавке массы тела и не сопряжен с риском развития гипогликемии. Важными преимуществами препарата служат длительный опыт его применения, а также низкая стоимость. Терапия метформином, особенно в начале применения, может привести к появлению нежелательных явлений, часто транзиторных, со стороны желудочно-кишечного тракта, но в целом метформин отличается хорошим профилем безопасности.

Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5% пациенту с СД типа 2 начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (мет-

формин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ИДПП-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – АГПП-1). При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов (производные сульфонилмочевины – ПСМ, глиниды, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 – ИНГЛТ-2 и др.). Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} >0,5% за 6 мес наблюдения [2].

При ведении пациентов с СД типа 2 в связи с прогрессированием заболевания, как правило, со временем требуется назначение комбинированной терапии для поддержания гликемического контроля. В дополнение к метформину могут назначаться разные сахароснижающие препараты: ИДПП-4, АГПП-1, ПСМ или ИНГЛТ-2. Среди факторов, определяющих выбор сахароснижающего препарата, основными являются: эффективность (снижение уровня HbA_{1c}), влияние на массу тела, риск гипогликемий и нежелательных явлений и, конечно, стоимость [3].

Одним из современных подходов к лечению СД является применение препаратов, воздействующих через систему инкретинов. **Инкретины** – это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после перорального приема углеводов (глюкозы). После приема внутрь пищи или глюкозы секреция инсулина возрастает в большей степени, чем после внутривенного введения соответствующего количества глюкозы. Данный феномен обозначается как «инкретиновый эффект» и обусловлен действием инкретинов. Два основных инкретина у человека – глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. ГИП и ГПП-1 секретируются K- и L-клетками кишечника. Регуляторное действие инкретинов на уровень глюкозы осуществляется через связывание и активацию рецепторов, расположенных в разных тканях, в том числе α - и β -клеток островков поджелудочной железы. Натощак концентрации ГИП и ГПП-1 в плазме низкие, однако после приема пищи их секреция быстро возрастает.

После высвобождения ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются ферментом ДПП-4, который располагается на мембранах щеточной каемки кишечного эпителия, на поверхности капилляров и присутствует в кровотоке. Период по-

луыведения инкретиннов из плазмы короткий – около 2 мин для ГПП-1 и 5 мин – для ГИП. Для воспроизведения действия ГПП-1 было предложено два пути: синтез препарата, воздействующего на рецепторы ГПП-1 – это препараты АГПП-1 и удлинение действия эндогенного ГПП-1 путем подавления активности фермента ДПП-4 (препараты ИДПП-4); рис. 1. Обе группы препаратов широко применяются в клинической практике.

Препараты из группы ИДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные гормоны-инкретины не разрушаются и сохраняют свою активность в течение 12–24 ч. Их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз, особенно после пищевой нагрузки. Таким образом, наблюдаются все основные эффекты, свойственные ГПП-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. В отличие от АГПП-1 ИДПП-4 не приводят к замедлению опорожнения желудка и не оказывают влияния на массу тела. Сахароснижающий эффект у АГПП-1 составляет примерно 0,8–1,8%, у ИДПП-4 – 0,5–1,0% [2].

Механизм действия ИДПП-4 дополняет действие других сахароснижающих препаратов, что объясняет их широкое использование в комбинированной терапии. В большинстве исследований ИДПП-4 имели благоприятный профиль переносимости, сходный с плацебо. Следует отметить, что частота развития гипогликемий при лечении ИДПП-4 также была сходна с плацебо, это обусловлено глюкозозависимым действием инкретиннов. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при совместном применении с ПСМ. В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов из группы ИДПП-4: ситаглиптин, видаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин.

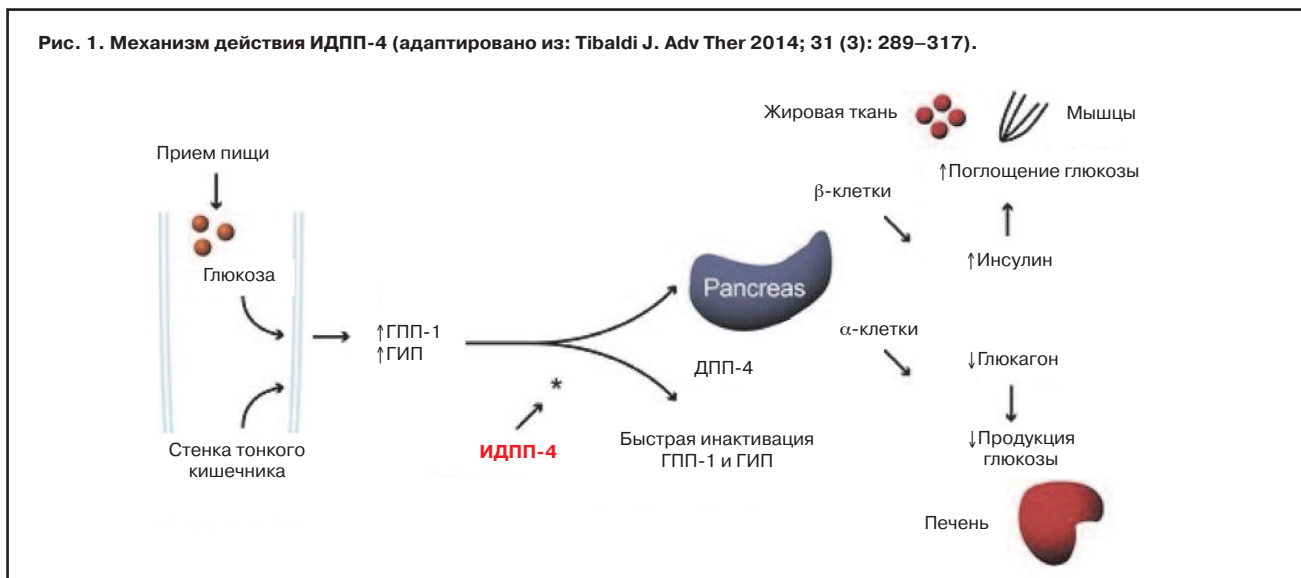
Алоглиптин (Випидия) впервые был утвержден в Японии в 2010 г. для лечения взрослых с СД типа 2 в монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Позже, в 2013 г., препарат был зарегистрирован в США в монотерапии, а также в Европе для применения в комбинированной терапии [4].

После перорального приема алоглиптин быстро всасывается, и прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность. Пиковые концентрации в плазме достигаются в среднем через 1–2 ч после приема препарата [5]. Препарат Випидия выпускается в таблетированной форме в дозировках 12,5 и 25 мг: рекомендуемая доза для пациентов с нормальной функцией почек и при легком снижении функции почек (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин) составляет 25 мг 1 раз в день; при снижении функции почек средней тяжести (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) дозу алоглиптина необходимо снизить в 2 раза, т.е. до 12,5 мг 1 раз в сутки.

В проведенных исследованиях по оценке эффективности препарата Випидия было показано, что клинически значимое улучшение показателей гликемического контроля (уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак) у пациентов с СД типа 2 отмечается на фоне применения алоглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами: метформином, пиоглитазоном, ПСМ и инсулином. Назначение препарата Випидия в дозе 25 мг сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным на 0,5–0,9%, при этом выраженное уменьшение уровня HbA_{1c} отмечено уже после 4 нед терапии; значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с плацебо было отмечено уже через неделю после начала терапии [6–11].

Среди новых сахароснижающих препаратов особенный интерес вызывают ИНГЛТ-2. Механизм их действия основан на уменьшении реабсорбции глюкозы в почках. У здоровых людей фильтруется в почках примерно 180 г глюко-

Рис. 1. Механизм действия ИДПП-4 (адаптировано из: Tibaldi J. Adv Ther 2014; 31 (3): 289–317).



зы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах; 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца, в S1-сегменте, и основным переносчиком глюкозы в данном сегменте служит белок НГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, увеличению ее экскреции с мочой и как следствие – снижению уровня глюкозы крови. Дополнительные эффекты данного класса препаратов – снижение массы тела за счет потери достаточно большого количества энергетического субстрата (до 80 г глюкозы) и некоторое снижение уровня систолического и диастолического артериального давления – примерно на 2–4/1–2 мм рт. ст. [3]. Важно отметить, что эффект НГЛТ-2 не зависит от функционального состояния β-клеток. Сахароснижающий эффект ИНГЛТ-2 составляет примерно 0,8–0,9% [2].

Среди нежелательных явлений на фоне терапии **ИНГЛТ-2** отмечают риск грибковых поражений половых путей и, по данным ряда исследований, возможное некоторое повышение частоты инфекций мочевых путей [3]. Частота развития гипогликемий при лечении ИНГЛТ-2 в монотерапии сопоставима с таковой на фоне терапии плацебо, что можно объяснить инсулиннезависимым механизмом их действия.

При ведении пациентов с СД типа 2 коррекция гликемии остается одним из основных компонентов лечения. Однако, учитывая, что при СД типа 2 есть несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, то и подход к ведению таких пациентов должен быть комплексным и включать помимо коррекции гипергликемии также назначение гиполипидемической терапии, коррекцию артериального давления и т.д.

Хорошо известно, что коррекция гипергликемии позволяет отсрочить развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений [12, 13]. Влияние гликемического контроля на риск развития макроангиопатий не столь однозначно: по-видимому, умеренное положительное влияние проявится только спустя годы адекватной терапии. Однако у пациентов пожилого возраста или с длительным течением диабета активное снижение гликемии, напротив, может быть сопряжено с увеличением смертности, но не привести к уменьшению частоты крупных сердечно-сосудистых событий [14]. Таким образом, в последние годы используется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающей терапии при СД типа 2: необходимо учитывать как преимущества гликемического контроля, так и возможные неблагоприятные последствия терапии, включая гипогликемии, исходя из возраста и состояния здоровья пациента.

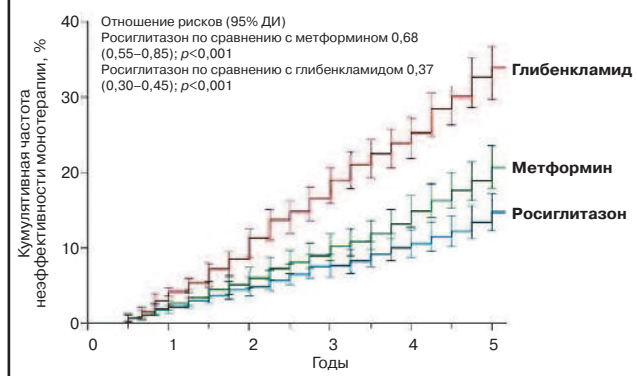
Еще один важный аспект сахароснижающей терапии – это поддержание достигнутого снижения гликемии, или **удержание гликемического контроля**. Изучению данного вопроса было посвящено несколько исследований, в одном из них, работе S.Kahn и соавт., оценивали устойчивость сахароснижающего действия росиглитазона, метформина и глибенкламида у пациентов с впервые выявленным СД типа 2 с участием 4360 больных. Пациенты получали препараты в среднем на протяжении 4 лет. Первичной конечной точкой в исследовании служило развитие неэффективности монотерапии, что оценивали по повышению гликемии натощак более 10 ммоль/л. За 5 лет наблюдения кумулятивная частота неэффективности монотерапии росиглитазоном составила 15%, метформином – 21%, в то время как монотерапии глибенкламидом – 34 [15] (рис. 2).

За последние годы были опубликованы результаты нескольких длительных исследований по изучению эффективности терапии ИДПП-4 при добавлении к метформину. В целом ИДПП-4 продемонстрировали устойчивость достигнутого снижения гликемии и HbA_{1c} у пациентов с СД типа 2 [10, 16–19]. По результатам метаанализа, выполненного B.Mishriky и соавт., при сравнении эффективности и безопасности ИДПП-4 и ПСМ в комбинации с метформином отмечено значимо более выраженное снижение HbA_{1c} на фоне ПСМ по сравнению с ИДПП-4 к 12-й неделе. Однако к 52 и 104-й неделям терапии значимых отличий между ПСМ и ИДПП-4 не было. Вместе с тем терапия ПСМ была сопряжена с прибавкой массы тела и значимо более высокой частотой гипогликемий по сравнению с ИДПП-4 [20].

Таким образом, хорошая переносимость, отсутствие прибавки массы тела и низкий риск гипогликемий при применении ИДПП-4 обуславливает их значительное терапевтическое преимущество.

Как известно, пациенты с СД типа 2 относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. И вопрос **кардиоваскулярной безопасности** является одним из наиболее важных вопросов современной сахароснижающей терапии. Изначально вопросы кардиологической безопасности возникли по отношению к некоторым уже одобренным к применению препаратам и еще разрабатываемым препаратам для лечения СД типа 2. В июле 2008 г. Экспертный комитет по эндокринологическим и метаболическим препаратам США (Food and Drug Administration) выпустил руководство по оценке безопасности сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков («Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes»). В данном руководстве описаны требования

Рис. 2. Кривая Каплана–Майера кумулятивной частоты неэффективности монотерапии на протяжении 5 лет (адаптировано из S. Kahn [15]).



к оценке сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов до и после их утверждения [21].

К 2015 г. были завершены исследования по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии 3 ИДПП-4 (алоглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином), а также АППП-1 (ликсисенатидом). Проведенные исследования с назначением ИДПП-4 в целом продемонстрировали, что применение этих препаратов не повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД типа 2. Данные исследования значительно отличались по длительности, которую включенных больных, а также конечным точкам.

Так, в исследовании EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: AlogliptIN vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) оценивалась кардиоваскулярная безопасность ИДПП-4 алоглиптина при сравнении с плацебо у пациентов с СД типа 2, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. Больные были рандомизированы в группу терапии алоглиптином ($n=2701$) или плацебо ($n=2679$) в дополнение к имеющейся стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии. Длительность лечения составила до 40 мес (медиана 18 мес). По результатам проведенного исследования было показано, что терапия алоглиптином не увеличивает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. у больных СД типа 2, недавно перенесших острый коронарный синдром (отношение рисков 0,96; верхняя граница 95% одностороннего доверительного интервала – ДИ $\leq 1,16$) [22].

Заключение

В заключение следует отметить, что при назначении любого сахароснижающего препарата пациенту с СД типа 2 необходимо учитывать не только сахароснижающую эффективность и устойчивость достигнутого эффекта, но и профиль безопасности, возможные дополнительные эффекты и стоимость.

Литература/References

- Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E et al. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res* 2015; 2015: 806979. Doi: 10.1155/2015/806979. Epub 2015 May 17. Review.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. i dr. Algoritmy specializirovannoj medic-

skoj pomoshhi bol'nym saharным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. [in Russian]

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
- Seino Y, Yabe D. Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15 (6): 851–63. Doi: 10.1517/14656566.2014.898750.
- Christopher R, Covington P, Davenport M et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 2008; 30: 513–27.
- Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 167–76.
- Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361–71.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
- Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46–55.
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (12): 1239–46. Doi: 10.1111/dom.12377. Epub 2014 Sep 25.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2315–7.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2010; 321: 405–12.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2427–43.
- Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (5): 562–76. Doi: 10.1111/j.1742-2412.2010.02353.x.
- Göke R, Bader G, Dworak M. Real-life effectiveness and tolerability of vildagliptin and other oral glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Ther* 2014; 5 (1): 183–91. Doi: 10.1007/s13300-014-0060-4. Epub 2014 Mar 19.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380 (9840): 475–83. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6. Epub 2012 Jun 28.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (9): 780–9. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x.
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109 (2): 378–88. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.025. Epub 2015 May 14. Review.
- FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моргунова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова