



Ингибирование дипептидилпептидазы 4 при сахарном диабете 2 типа: почему это важно



На протяжении последних десятилетий поиск эффективных методов лечения сахарного диабета (СД) 2 типа остается предметом многочисленных научных и клинических исследований.

Одним из таких методов считается применение препаратов, усиливающих эффект эндогенных инкретинов, в частности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В настоящее время ингибиторы ДПП-4 занимают важное место в алгоритмах лечения СД 2 типа благодаря выраженному влиянию на секрецию инсулина, уровень глюкагона и глюкозы в крови.

На I Северо-Кавказском медицинском конгрессе «Актуальные вопросы эндокринологии, кардиологии и терапии» 5 октября 2023 г. прозвучал доклад заслуженного врача России, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, в рамках которого были представлены история открытия инкретинов, особенности механизма действия ингибиторов ДПП-4, влияние препаратов данной группы на основные патогенетические звенья СД 2 типа. Особое внимание профессор уделил вопросам эффективности фиксированной комбинации ингибитора ДПП-4 ситаглиптина и метформина.

На сегодняшний день эндокринология, в частности диабетология, является одним из наиболее динамично развивающихся разделов медицины. К поиску новых возможностей лечения сахарного диабета (СД) побуждает наблюдаемое за последние несколько десятилетий неуклонное увеличение количества больных. Еще в 1889 г. немецкие ученые Й. Фон Меринг и О. Минковский доказали прямую связь между развитием СД 2 типа и функцией поджелудочной железы. В 1902 г. английские исследователи У.М. Бейлис и Э.Г. Старлинг открыли гормон, способный стимулировать экзо-

кринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Исследования продолжились и в 1930-е гг. Так, были обнаружены доказательства существования инсулинотропного кишечного гормона. В 1932 г. французский ученый Ж. Ла Барр для обозначения гормона, выделенного из слизи верхнего отдела кишечника, предложил использовать термин «инкретин». Он также доказал, что данный гормон участвует в секреции инсулина. Первый инсулинотропный гормон, вырабатываемый клетками двенадцатиперстной и тощей кишки, получивший название «глюкозозависимый инсулинотроп-

ный пептид» (ГИП), был открыт в 1971 г. В 1983 г. группа ученых во главе с Г. Беллом выделила глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), обладающий инкретиновой активностью. В 2000-х гг. на фармацевтический рынок был выведен новый класс сахароснижающих препаратов с инкретиновой активностью – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). В 2006 г. первый ингибитор ДПП-4 ситаглиптин был одобрен для клинического применения.

В настоящее время установлено, что инкретины играют ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы, отвечая за стимуляцию



I Северо-Кавказский медицинский конгресс «Актуальные вопросы эндокринологии, кардиологии и терапии»

секреции инсулина и уменьшение секреции глюкагона^{1,2}.

У здоровых людей период полураспада активной формы ГПП-1 составляет 60–90 секунд, период полужизни ГИП – пять – семь минут. Этого времени достаточно для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи. Таким образом, инкретиновый эффект есть не что иное, как глюкозозависимое увеличение секреции инсулина в ответ на пероральное поступление углеводов.

При СД 2 типа наблюдается утра-та инкретинового эффекта и экспрессия ДПП-4.

Как известно, ДПП-4 обеспечивает разрушение ГПП-1 и ГИП. В процессе гомеостаза глюкозы под влиянием ДПП-4 происходит ферментативная инактивация инкретинов с образованием неактивных метаболитов. Это обусловило возможность использования ингибиторов ДПП-4 для предотвращения разрушения эндогенного гормона и коррекции нарушенного инкретинового эффекта.

Доказано, что ингибитор ДПП-4 ситаглиптин увеличивает активность ГПП-1, что приводит к повышению уровня инсулина, снижению уровня глюкозы и глюкагона³.

Согласно данным шестинедельного рандомизированного исследования, в рамках которого пациенты с СД 2 типа получали ситаглиптин или плацебо, длительное лечение ситаглиптином улучшало гликемический контроль за счет снижения уровня глюкозы, постпрандиально-

го высвобождения эндогенной глюкозы и глюкагона, а также за счет улучшения чувствительности к инсулину и чувствительности β -клеток к глюкозе в ответ на пероральное и внутривенное введение глюкозы⁴.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, сегодня на фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат ситаглиптина, являющийся активным высокоселективным ингибитором ДПП-4. Он предназначен для лечения СД 2 типа и принимается перорально.

Эффективность и безопасность ситаглиптина при лечении СД 2 типа подтверждены в сравнительных исследованиях. Так, в 24-недельном исследовании эффективности ситаглиптина сравнивалась с эффективностью метформина. Ситаглиптин не уступал метформину в отношении влияния на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом на фоне применения ситаглиптина наблюдалась меньшая частота побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом⁵.

Эффективность ситаглиптина и производного сульфонилмочевины у больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина оценивалась в двухлетнем исследовании. Анализ данных продемонстрировал, что терапия ситаглиптином и метформином обеспечивала более длительный, клинически значимый контроль гликемии в от-

личие от комбинации глипизида с метформином. Однако в отношении снижения уровня HbA1c эффекты ситаглиптина и глипизида были сопоставимы⁶.

Далее профессор А.М. Мкртумян напомнил, что с 2008 г. все регистрируемые сахароснижающие препараты должны получать одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в отношении сердечно-сосудистой безопасности. В этой связи особый интерес представляют результаты плацебо-контролируемого клинического исследования TECOS по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина. Анализ сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа на фоне добавления ситаглиптина или плацебо к стандартной терапии показал, что частота госпитализации вследствие сердечной недостаточности в обеих группах была аналогичной – 3,1%⁷.

«Таким образом, добавление ситаглиптина к стандартной сахароснижающей терапии является безопасным шагом в отношении риска развития нового сердечно-сосудистого события», – констатировал профессор А.М. Мкртумян.

В ряде исследований изучали влияние ситаглиптина на инсулинорезистентность и липидный профиль у пациентов с СД 2 типа. При проведении двухлетнего плацебо-контролируемого исследования установлено, что ситаглиптин способен снижать инсулинорезистентность.

¹ Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368 (9548): 1696–1705.

² Kendall D.M., Cuddihy R.M., Bergenstal R.M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am. J. Med.* 2009; 122 (6 Suppl.): S37–50.

³ Aulinger B.A., Bedorf A., Kutscherauer G., et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade. *Diabetes*. 2014; 63 (3): 1079–1092.

⁴ Muscelli E., Casolaro A., Gastaldelli A., et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2818–2826.

⁵ Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 (3): 252–261.

⁶ 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): 562–576.

⁷ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 232–242.



Кроме того, через 24 месяца применения ситаглиптина у больных СД 2 типа достоверно уменьшился уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, тогда как содержание липопротеинов высокой плотности повысилось⁸.

Более того, в исследовании *in vivo* на животных моделях была показана способность ситаглиптина сокращать область инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма.

В исследованиях последних лет доказано, что во время ишемии миокарда происходит мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Ингибитор ДПП-4 ситаглиптин препятствует угнетению фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1), благодаря чему происходит дифференцировка стволовых клеток в кардиомиоциты и уменьшается зона ишемии⁹.

Ситаглиптин способен снижать уровень систолического артериального давления (САД) у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа. Так, в исследовании с участием пациентов с неудовлетворительным контролем СД 2 типа показано, что через шесть месяцев терапии ситаглиптином уровень САД в среднем снизился с $130,4 \pm 13,9$ до $119,7 \pm 9,5$ мм рт. ст. При этом степень снижения уровня HbA1c незначительно коррелировала со снижением САД¹⁰.

Следует отметить, что СД 2 типа является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность ситаглиптина в от-

ношении коррекции альбуминурии у пациентов с СД 2 типа. Так, через шесть месяцев ситаглиптин в отличие от других пероральных сахароснижающих препаратов приводил к значительному уменьшению экскреции альбумина с мочой, особенно у пациентов с исходно высоким содержанием альбумина в моче¹¹.

На сегодняшний день не вызывает сомнений преимущество ранней комбинированной терапии СД 2 типа, обеспечивающей более быстрое достижение контроля гликемии, воздействие сразу на несколько патогенетических механизмов, использование более низких доз препаратов и, как следствие, сокращение риска развития побочных эффектов.

В многочисленных исследованиях была детально изучена эффективность ситаглиптина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. В одном из них оценивалось влияние начальной комбинированной терапии ситаглиптином и метформинном на функцию β -клеток у пациентов с СД 2 типа. После 24 недель в группе раннего начала комбинированного лечения значительно улучшились маркеры функции β -клеток по сравнению с группами монотерапии ситаглиптином или метформинном и плацебо¹².

Интерес могут представлять результаты исследования по оценке эффективности и безопасности стартовой терапии фиксированной комбинацией ситаглиптина и метформина (50/1000 мг два раза в день) по сравнению с монотера-

пией метформинном (1000 мг два раза в сутки). К 18-й неделе уровень HbA1c снизился на 2,4 и 1,8% соответственно. Исследователи сделали вывод, что по сравнению с монотерапией метформинном начальное лечение фиксированной комбинацией ситаглиптина с метформинном обеспечило более выраженное улучшение гликемического контроля при аналогичном снижении массы тела¹³.

«Результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что раннее начало комбинированной терапии у больных СД 2 типа позволяет обеспечить лучший гликемический контроль и предотвратить развитие осложнений заболевания», – подчеркнул выступающий. В заключение профессор А.М. Мкртумян отметил, что комбинированная терапия с метформинном должна назначаться как можно раньше при недостижении целей лечения на фоне монотерапии и на старте при исходно высоких показателях HbA1c. Ранняя интенсивная стратегия способна компенсировать начальные нарушения, вызванные гипергликемией, поэтому является патофизиологически обоснованной. Так, раннее назначение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина приводит к устойчивому снижению уровня HbA1c у большого числа пациентов. Несомненно, появление фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов существенно расширяет возможности эффективного и безопасного лечения СД 2 типа. ☺

⁸ Derosa G., Tritto I., Romano D., et al. Effects of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus after 7 years of therapy. *J. Clin. Pharmacol.* 2019; 59 (10): 1391–1399.

⁹ Ziff O.J., Bromage D.I., Yellon D.M., Davidson S.M. Therapeutic strategies utilizing SDF-1 α in ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (3): 358–367.

¹⁰ Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.

¹¹ Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2014; 5 (3): 313–319.

¹² Williams-Herman D., Xu L., Teng R., et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (1): 67–76.

¹³ Reasner C., Olansky L., Seck T.L., et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13 (7): 644–652.