



# Ингибиторы ДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа: новые клинические данные

По материалам Международного диабетологического симпозиума, 1-2 марта, Чехия

**Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ИДПП-4) – еще совсем «молодой», но уже очень популярный во всем мире класс сахароснижающих средств для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Именно поэтому любые новые данные об этих препаратах высоко востребованы специалистами. Оперативно реагируя на потребность клиницистов в актуальной информации, компания MSD уже не первый раз проводит международный диабетологический симпозиум, в рамках которого ведущие мировые эксперты знакомят практикующих врачей с новейшими научными данными и новыми аспектами применения ИДПП-4. Благодаря интернет-трансляции и интерактивному формату врачи из разных стран мира могут без лишних временных и финансовых затрат принять полноценное участие в этих мероприятиях. А тем нашим читателям, которые по какой-либо причине не смогли стать участниками симпозиума, проходившего 1-2 марта в Чехии, мы предлагаем ознакомиться с его кратким обзором.**

Carolyn Deason (Дания), кратко остановившись на истории создания и механизме действия ИДПП-4, большую часть своего выступления посвятила сравнению препаратов этого класса между собой. Она отметила, что ИДПП-4 обладают в целом сопоставимой сахароснижающей активностью и схожим общим профилем безопасности, но при этом они имеют и ряд существенных различий. Так, ИДПП-4 отличаются между собой химической структурой, ферментативной селективностью, путями выведения из организма (почечная или печеночная экскреция), периодом полувыведения, спектром побочных эффектов и др.

Например, у вилдаглиптина и саксаглиптина период полувыведения значительно меньше, чем у ситаглиптина и линаглиптина, в результате чего вилдаглиптин необходимо принимать дважды в сутки, а у саксаглиптина к концу суток после приема дозы ощутимо снижается активность.

Следует отметить, что профиль ингибирования ДПП-4 зависит не только от периода полувыведения, но и от механизма связывания препарата с ферментом. Установлено, что ситаглиптин, алоглиптин и линаглиптин связываются с ДПП-4 нековалентно, поэтому высвобождаемая при диссоциации молекула препарата остается активной. В результате длительного наличия свободной циркулирующей в крови активных молекул препарата обеспечивается устойчивое снижение активности ДПП-4. В то же время саксаглиптин и вилдаглиптин связываются с ферментом ковалентно, поэтому при гидролизе соединения высвобождается неактивная форма, в результате чего активность препарата снижается быстрее.

Саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин метаболизируются в печени, поэтому их дозу необходимо снижать при одновременном приеме с ингибиторами цитохрома P450 (противогрибковые средства, эритромицин, флуоксетин и др.). При применении ситаглиптина такой проблемы не возникает, так как для него характерна исключительно почечная экскреция.

Еще одним отличием внутри класса ИДПП-4 является селективность действия, а именно воздействие на другие ферменты помимо основной мишени – ДПП-4. Ситаглиптин и алоглиптин – высокоселективные ИДПП-4, а саксаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин характеризуются средней селективностью, то есть могут ингибировать и другие типы ДПП, которые принимают участие не в регуляции углеводного обмена, а в других физиологических процессах.

Профессор Avraham Karasik (Israel) рассказал о том, что удалось узнать о ситаглиптине за 8 лет его широкого клинического применения. Он подчеркнул, что за это время были всесторонне изучены эффективность и безопасность ситаглиптина

как в монотерапии (по сравнению с плацебо и другими препаратами), так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами (метформином, производными сульфонилмочевины (ПСМ), инсулином и др.).

В исследованиях, в которых ситаглиптин сравнивали с плацебо, было показано, что этот препарат обеспечивает примерно такое же снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), как и другие ИДПП-4, – в среднем на 0,6-1%. При этом он не способствует повышению массы тела и не связан с существенным увеличением частоты гипогликемических эпизодов, как, например, ПСМ. Препарат оказался эффективен у разных категорий пациентов, включая лиц пожилого и старческого возраста, без каких-либо дополнительных рисков.

Сравнение ситаглиптина с другими неинсулиновыми сахароснижающими средствами в монотерапии показало, что он как минимум не уступает, а иногда и превосходит препараты сравнения по эффективности, при этом нередко обладая более благоприятным профилем безопасности. Так, например, сахароснижающая активность ситаглиптина сопоставима с таковой метформина, но при этом ИДПП-4 ассоциируется с меньшей частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Значительное количество исследований было посвящено сравнению ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами при их добавлении к метформину, который в настоящее время считается препаратом первого ряда для лечения СД 2 типа. Ситаглиптин при добавлении к метформину обеспечивает существенное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> (в среднем на 0,7-1%). Такая комбинация не уступает по эффективности добавлению к метформину ПСМ, но при этом характеризуется значительно меньшим риском гипогликемии и отсутствием прибавки массы тела.

В последние годы комбинированная сахароснижающая терапия рассматривается не только как возможность возобновить утраченный гликемический контроль при практически неизбежном снижении эффективности монотерапии, но и как перспективный вариант стартовой лечения недавно выявленного СД 2 типа. Поэтому ряд исследований был посвящен изучению возможностей стартовой комбинированной терапии метформином и ситаглиптином. Оказалось, что такой подход обеспечивает более устойчивый и длительный контроль диабета, чем стартовая монотерапия метформином, что, возможно, обусловлено защитой β-клеток от глюкозотоксичности и более длительным сохранением их функции.

Изучена также возможность применения ситаглиптина в комбинации с инсулином. Показано, что использование этого ИДПП-4 позволяет существенно сократить дозу инсулина, необходимую для поддержания гликемического контроля, а следовательно,

и минимизировать риск ассоциированных с инсулинотерапией нежелательных явлений – гипогликемии и прибавки веса.

Кумулятивный анализ 19 двойных слепых рандомизированных исследований ситаглиптина с участием более 10 тыс. пациентов подтвердил благоприятный профиль безопасности препарата (S.S. Engel et al., 2013). У пациентов, получавших ситаглиптин, не было отмечено повышения частоты гипогликемических состояний, онкологических заболеваний, панкреатита, рака поджелудочной железы, гастроинтестинальных явлений по сравнению с теми, кто не получал этот препарат. Особенно важно отметить отсутствие связи между приемом ситаглиптина и риском развития патологии поджелудочной железы, относительно чего еще совсем недавно имелись некоторые опасения. К счастью, они не оправдались. Проанализировав имеющуюся сегодня достаточно большую доказательную базу, регуляторные органы США и ЕС (FDA и EMA) пришли к выводу об отсутствии связи между приемом ИДПП-4 и риском развития рака поджелудочной железы и панкреатита, о чем идет речь в их совместном заявлении от 27 февраля 2014 года.

Таким образом, согласно имеющейся сегодня доказательной базе ситаглиптин является эффективным и безопасным препаратом для лечения СД 2 типа и может применяться в различных режимах – для стартовой моно- и комбинированной терапии, а также в добавление к метформину и другим сахароснижающим средствам, в том числе к инсулину, с целью улучшения гликемического контроля.

Профессор Brian Frier (Великобритания) посвятил выступление актуальности проблемы гипогликемии и современным возможностям ее решения. Он отметил, что врачи до сих пор недооценивают проблему гипогликемии и обратил внимание на факторы, определяющие ее высокую актуальность.

Во-первых, это достаточно высокая частота гипогликемических состояний у пациентов с СД. Она существенно выше при 1 типе заболевания, но отнюдь не редкость при СД 2 типа. Особенно актуальна проблема гипогликемии у пожилых лиц, поскольку доказано, что ее риск существенно возрастает по мере увеличения продолжительности диабета.

Во-вторых, это высокая стоимость для систем здравоохранения, ведь средства расходуются не только на оказание неотложной помощи (глюкоза, глюкагон), но и на госпитализацию (койко-места, работа персонала), дальнейшее усиленное наблюдение пациентов, более тщательный мониторинг гликемии, обучение, лечение обострений сопутствующих заболеваний, ассоциированных с гипогликемией и т.д. Нельзя не учитывать и непрямые затраты – временную утрату трудоспособности, потери вследствие ДТП, произошедших по вине пациентов с гипогликемией и т.д.

В-третьих, это выраженное негативное влияние гипогликемии на организм, в том числе на головной мозг (повышен риск когнитивной дисфункции, судорог, психологических проблем, комы), сердце (инфаркт миокарда, аритмии), опорно-двигательный аппарат (падения, переломы, аварии и т.д.).

В-четвертых, гипогликемия затрудняет достижение контроля диабета, поскольку не дает возможности подобрать сахароснижающую терапию адекватной

інтенсивності. Так, в ряду масштабних діабетологічних досліджень (DCCT, ADVANCE, ACCORD, VADT) було показано, що при примененні інтенсивного режиму лікування СД 2 типу достовірно підвищується ризик гіпоглікемії. У осіб з частими і/або важкими гіпоглікемічними станами в анамнезі приходиться підвищувати цільовий рівень гемоглобіна до 7,5-8%, а іноді і вище.

Среди всех случаев гипогликемии примерно 10% приходится на тяжелые, требующие госпитализации, эпизоды. И именно с ними связаны самые неблагоприятные последствия гипогликемии вплоть до внезапной смерти (предполагается, что часть случаев «смерти в постели» обусловлена именно гипогликемией).

К сожалению, многие врачи не знают о такой проблеме, как нарушение восприятия гипогликемии, когда пациенты своевременно не распознают признаки этого состояния. Данное явление встречается почти у четверти больных СД 1 типа и у каждого десятого пациента с СД 2 типа. У таких лиц многократно возрастает риск тяжелой гипогликемии, и поэтому этот феномен требует особой настороженности со стороны врачей. К слову, европейская директива для водителей общественного транспорта обязательными условиями допуска к работе определяет не только отсутствие эпизодов тяжелой гипогликемии за последний год и регулярный мониторинг гликемии, но и нормальное распознавание гипогликемии.

Наиболее высок риск гипогликемии при терапии препаратами сульфонилмочевины (особенно глибенкламидом) и инсулином, тогда как метформин, ИДПП-4, агонисты ГПП-1 не связаны с высоким риском гипогликемии. Поэтому у лиц с повышенным риском гипогликемии и/или ее неблагоприятных последствий следует отдавать предпочтение препаратам с низким риском, а также стараться

максимально индивидуализировать сахароснижающую терапию и большое внимание уделять обучению пациентов.

**Профессор Sethu Reddy (США)** остановился на вопросе выбора оптимального партнера для метформина при проведении комбинированной терапии СД 2 типа. По его мнению, таковыми являются ИДПП-4, в частности ситаглиптин. Характеризуясь сопоставимой с другими препаратами сахароснижающей эффективностью при добавлении к метформину (дополнительное снижение  $HbA_{1c}$  на 0,5-1%), они не вызывают значимых нежелательных явлений, как например препараты сульфонилмочевины, которые существенно повышают риск гипогликемии и вызывают прибавку веса.

Он также еще раз подчеркнул более высокую эффективность стартовой комбинированной терапии метформином и ИДПП-4 по сравнению с монотерапией метформином при сопоставимой переносимости этих режимов лечения. Особенно целесообразен такой подход у пациентов с исходно высокими показателями гликемии или выраженными осложнениями диабета, так как стартовая комбинированная терапия дает возможность быстрее достичь контроля и надежнее его удерживать. Докладчик провел красочную аналогию с лодкой, которую два гребца быстрее и увереннее вытянут из водоворота, чем один.

**Профессор Juliana Chan (Гонконг)** рассмотрела возможности применения ИДПП-4 у лиц с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Она акцентировала внимание на доказанной безопасности этих препаратов у данной категории больных, даже у лиц со скоростью клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин. Связано это с тем, что для ИДПП-4 характерен низкий риск гипогликемии, в то время как

препараты с почечной экскрецией и высоким риском гипогликемии, например ПСМ, опасно применять у лиц с ХПН. Кроме того, есть данные о том, что ситаглиптин способствует снижению альбумина в моче, что косвенно свидетельствует если не об улучшении течения диабетической нефропатии, то как минимум об отсутствии негативного влияния.

При легкой и средней степени ХПН коррекции дозы ситаглиптина не требуется, а при тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) она уменьшается вдвое – до 25 мг/сут. У этих больных такая доза обеспечивает сахароснижающий эффект, сопоставимый с 50 мг у лиц без поражения почек.

Кардиоваскулярной безопасности ИДПП-4 у пациентов с СД 2 типа посвятил выступление профессор **Richard Gilbert (Канада)**. Он отметил, что для двух представителей класса – алоглиптина и саксаглиптина – уже доказана сердечно-сосудистая безопасность в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (SAVOR-TIMI и EXAMINE). В конце года будут получены результаты исследования TECOS с применением ситаглиптина, и есть основания ожидать похожих результатов.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.

Авторские права компании © 2013 ООО «МСД Украина». Все права защищены.

Материал утверждён в печать: март 2014 г.  
Материал действителен до: март 2016 г.  
DIAB-1114169-0000

При возникновении вопросов по препаратам Компании МСД, Вы можете обратиться к нам по адресу: МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Николая Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038, [www.msd.ua](http://www.msd.ua).

Позвонить: Т: +38 (044) 393 74 80, Ф: +38 (044) 393 74 81. Написать: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com).



## Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери



Архів з 2003 року