

Современные возможности в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа

С.А. Чорбинская¹, Н.А. Петунина², Е.Н. Трунина²

¹ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы — 4, инкретины, глюкагоноподобный пептид — 1, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая система.

Advanced treatment modalities in patients with type 2 diabetes mellitus

S.A.Chorbinskaya¹, N.A.Petunina², E.N.Trunina²

¹Academic Scientific Medical Center, Department of Affairs Management of President of Russian federation, Moscow

²I.M.Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Ключевые слова: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, incretins, Glucagon-like peptide 1, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular system.

Координаты для связи с авторами: sac@sv.pmc.ru

Эффективный контроль за течением сахарного диабета 2 типа — проблема, с которой постоянно сталкиваются врачи. Эпидемия сахарного диабета 2 типа с его острыми и хроническими осложнениями является огромным бременем для национальных экономик и систем медицинского обслуживания. По расчетам Международной Федерации Диабета, этим заболеванием в мире страдает 246 миллионов людей, что составляет 7,3 % всемирного населения в возрасте 20–79 лет. Ожидается, что это число значительно возрастет в следующих нескольких десятилетиях, к 2025 году число страдающих диабетом достигнет 380 миллионов [1].

Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по изменению образа жизни и многочисленных сахароснижающих лекарственных препаратов, в настоящее время 2 из 3 пациентов с сахарным диабетом 2 типа неспособны достигнуть целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c < 7%), установленных Американской Ассоциацией Диабета (ADA). Велика заболеваемость и смертность, связанная с диабетическими осложнениями. Именно СД 2 типа является причиной 44% новых случаев почечной недостаточности, диагностированных ежегодно, 65% смертельных случаев у больных СД 2 типа связаны с ИБС и инсультом, более 60% ампутаций нижних конечностей проводятся у лиц с диабетом, и диабет — ведущая причина слепоты среди взрослых.

В ряде исследований (UKPDS, DCCT, Adwance) было показано, что поддержание уровня глюкозы максимально близко к нормальным значениям снижает риск развития осложнений. Но СД 2 типа, прогрессирующее заболевание, при котором традиционные методы лечения, такие как изменение образа жизни, применение препаратов сульфонилмочевины, метформина, глитазонов, в качестве монотерапии, оказываются вторично неэффективны, в течении относительно короткого времени [2]. Возникновение новых гипогликемических препаратов —

ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) обеспечивает возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля, что может в конечном счете привести к положительному воздействию на, по-видимому, неизбежные осложнения сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время стало известно что, в патогенезе развития сахарного диабета 2 типа важную роль играют не только относительная и абсолютная недостаточность инсулина, связанные с нарушениями секреции инсулина, инсулинорезистентностью, но и нарушения, связанные с действием инкретинов.

Ситаглиптин (Янувия) — новый пероральный препарат, для лечения сахарного диабета 2 типа. Это первый одобренный препарат в новом классе гипогликемических препаратов — ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от других антидиабетических препаратов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ.

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона β-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии.

При низкой концентрации глюкозы крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Кроме влияния на секрецию инсулина и стимуляцию биосинтеза инсулина, ГПП-1 оказывает значительное воздействие на другие звенья опосредующие метаболизм, включая, замедление опорожнения желудка, снижение потребления пищи, кроме того, он оказывает трофические эффекты на клетки поджелудочной железы.

В ряде исследований было показано, что ГПП-1 и ГИП обеспечивают от 60 до 70% общего инсулинового ответа после приема пищи (эффект инкретина) у здоро-

вых людей. В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа эффект инкретина присутствовал, но был значительно снижен по сравнению со здоровыми людьми. У таких пациентов после перорального назначения глюкозы инсулиновый ответ был как отсрочен во времени, так и снижен [3].

В других исследованиях изучались причины, приводящие к снижению эффекта инкретина при сахарном диабете 2-го типа. Так Toft-Nielsen и др. провел клиническое исследование, в котором изучались ответы ГПП-1 и ГИП, вызванные приемом пищи, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которым были назначены сульфонилмочевина, бигуанид или их комбинация, по сравнению с данными реакциями у сопоставимых субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровни ГПП-1 в плазме крови после приема пищи у больных сахарным диабетом 2-го типа были снижены по сравнению с данным показателем у субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровни ГИП в плазме крови после приема пищи у больных сахарным диабетом 2-го типа были сходными с таковыми у людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

В другом клиническом исследовании сравнивалось стимулирующее действие синтетических ГПП-1 и ГИП человека на инсулин в однородных группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и у субъектов с нормальной толерантностью к глюкозе. Эффект ГИП на высвобождение инсулина был снижен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с таковым у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе. Инкретиновый эффект ГПП-1 не различался у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

Данные исследования свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом 2 типа нарушены как количественное содержание инкретиннов (ГПП 1), так и механизм их действия (ГИП), что расширяет наш взгляд на патогенез сахарного диабета 2 типа. Возникновение группы препаратов, влияющих на уровень инкретиннов, дает возможность улучшения гликемического контроля путем воздействия на иные, отличные от других групп антидиабетических препаратов, патогенетические звенья данного заболевания. Кроме того появились сообщения о кардиопротективной роли инкретиннов, что также является очень важным, с учетом того, что 65% смертельных случаев у больных СД 2 типа связаны с ИБС и инсультом.

Хотя инсулинотропная роль ГПП-1 при СД 2 типа доказана, его роль в кардиопротекции, нуждается в дальнейшем изучении. По сообщениям ГПП-1 оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты на миокард, неподдающиеся действию бета-адренергических блокаторов. Кроме доложенной инсулинотропной активности ГПП-1 оказывает прямое влияние на миокард. Высоко селективные рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце и в пределах центральной нервной системы, особенно в ядре tractus solitarius, нейромодуляторном центре контролирующем сердечно-сосудистую систему [4]. Обнаружение рецепторов к ГПП-1 в сердечной ткани и автономных областях сердечно-сосудистого контроля способствовало дальнейшим исследованиям, так как эти участки являются подходящими целями для фармакологического воздействия с помощью длительно действующих аналогов ГПП-1. Во многих исследованиях долгосрочные фармакологические дозы ГПП-1 оказывали длительное положительное действие на сердечно-

сосудистый гомеостаз при дополнительной терапии нарушения обмена веществ. Так обнаружена способность ГПП-1 увеличивать уровень цАМФ в кардиомиоцитах взрослых крыс, но в этом исследовании ГПП-1 уменьшал амплитуду сокращения в противоположность изопроterenолу, который увеличивал амплитуду, кроме того в отличие от изопроterenола, ГПП-1 не влиял на внутриклеточный переход кальция, но вызывал незначительный внутриклеточный ацидоз. Другие данные о роли ГПП-1 в работе сердца были получены при изучении мышей с нокаутированным (отключенным) рецептором к ГПП-1. В возрасте 2 месяцев у этих животных снижалось число сердечных сокращений в покое и увеличилось лево-желудочковое конечно-диастолическое давление по сравнению со здоровыми мышами контрольной группы. В возрасте 5 месяцев, на эхокардиографии и при гистологическом исследовании было выявлено утолщение стенки левого желудочка. Кроме того, при назначении инсулина у них нарушалась сократимость и диастолическая функция ЛЖ. Также сократимость ЛЖ была нарушена при назначении эпинефрина [5].

В более современном исследовании, Bose и др. было выявлено значительное уменьшение размера инфаркта под действием ГПП-1 как *in vitro* (изолированно перфузируемое сердце крысы), так и *in vivo* на модели ишемически-реперфузионного повреждения. Защитный эффект *in vitro* блокировался антагонистом рецептора ГПП-1 эксендином 9–39, ингибиторами цАМФ, фосфатидилинозитол 3-киназой и ингибитором митоген-активированной протеинкиназы, что предполагает вовлеченность этих веществ в защитный ответ. Zhao и другие [6] также обнаружили прямое влияние ГПП-1 на сократимость миокарда, поглощение глюкозы в здоровых и постишемических изолированных сердцах крыс. Они измерили ЛЖ функцию, поглощение глюкозы миокардом, и продукцию лактата в базовом состоянии и после низко-токовой ишемии с или без ГПП-1, буферного раствора или инсулина. ГПП-1 почти втрое увеличил поглощение глюкозы миокардом, за счет увеличения продукции оксида азота и транслокации ГЛЮТ-1, и снизил давление в ЛЖ. Кроме того, в состоянии постишемии, ГПП-1 значительно улучшал ЛЖ конечно-диастолическое давление. Таким образом, в покое, в здоровом сердце ГПП-1 уменьшал сократимость и увеличивал поглощение глюкозы миокардом с помощью механизмов отличных от действия инсулина, но после ишемии улучшал восстановление по тому же механизму действия, что и инсулин.

По данным Bose и др. ГПП-1 – фактор активирующий антиапоптозные сигнальные механизмы, такие как фосфоинозитид 3 киназу и митогенактивируемую протеинкиназу. Так как эти киназы являются защитными факторами при повреждении миокарда, он предположил, что ГПП-1 непосредственно защищает сердце от повреждения через эти жизненно необходимые сигнальные механизмы. В исследовании использовались как живые животные модели, так и изолированные перфузируемые сердца крыс, инфаркт миокарда оценивался как конечная точка повреждения. ГПП-1 введенный до ишемии демонстрировал существенное сокращение инфаркта по сравнению с группой получающей валин пирролидин (ингибитор ДПП-4) или солевой раствор. Эта защита блокировалась *in vitro* антагонистом рецептора ГПП-1- эксендином 9–39, ингибиторами цАМФ, ингибитором фосфоинозитид 3 киназы LY294002, и ингибитором p42/44 митогенактивированной протеинкиназы

UO126. Авторы доказали, что ГПП-1 защищает от инфаркта миокарда и изолированные и неизолированные сердца крыс. Эта защита, вероятно связана с активацией сложных киназ [7].

Кардиальные эффекты ГПП-1 были изучены у собак с дилатационной кардиомиопатией, вызванной кардиостимуляцией, которую проводили в течение 28 дней [8]. Собак подвергали 48 часовой инфузии ГПП-1 ($1.5 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, доза, которая эффективно понижает плазменную концентрацию глюкозы у пациентов, страдающих диабетом и при этом не вызывает серьезные побочные эффекты). Инфузия ГПП-1 была связана со значительными улучшениями показателей работы ЛЖ, ударного объема, фракции выброса также как с существенным уменьшением ЛЖ конечно-диастолического давления, уменьшением числа СС, и, что интересно, уменьшением системного сосудистого сопротивления. ГПП-1 также увеличивал чувствительность миокарда к инсулину и поглощение глюкозы. Те же исследователи сообщили об эффектах 72-часовой инфузии ГПП-1 (та же самая доза) добавленной к основной терапии 10 пациентам с острым инфарктом миокарда и ЛЖ фракцией выброса $< 40\%$, которым была проведена первичная ангиопластика, группа сравнения получала плацебо. Обе группы имели серьезную ЛЖ дисфункцию [ЛЖ фракция выброса (ЛЖФВ) = $29 \pm 2\%$]. ГПП-1 значительно улучшил ЛЖФВ (до $39 \pm 2\%$) и также улучшил системные и местные показатели экскурсии стенок. В других исследованиях на собаках с дилатационной кардиомиопатией, вызванной кардиостимуляцией, изучался эффект 48-часовой инфузии ГПП-1 и его первичного метаболита, образующегося после деградации ГПП-1 под действием ДПП-4, ГПП-19-36 амида [9]. Собаки изучались в исходном состоянии, а затем после стимуляции инсулином (гиперинсулинический эугликемический клемп). Собаки с дилатационной кардиомиопатией демонстрировали инсулиновую резистентность. Удивительно, но и ГПП-1 и ГПП-19-36 амид значительно и в одинаковой степени уменьшали ЛЖ конечное диастолическое давление, улучшали работу ЛЖ и фракцию выброса. Оба пептида увеличивали поглощение глюкозы миокардом независимо от инсулина. В течение инфузии ГПП-17-36 амида 80% его метаболизировалось с образованием ГПП-19-36 амида. В недавних исследованиях с участием людей и животных, ГПП-19-36 амид оказался способен незначительно снижать уровень глюкозы в крови независимо от секреции инсулина и глюкагона, на секрецию которых он не влиял. Механизм действия не был установлен, но он может быть связан с кардиальными эффектами. Кардиальные эффекты данного метаболита ГПП-1 имеют потенциальное клиническое значение, так как это предполагает отсутствие данных эффектов при назначении аналогов ГПП-1, которые устойчивы к действию ДПП-4 и при использовании которых данный метаболит не образуется.

По данным Maifong и др. инфузии ГПП-1 животным и людям с сердечной недостаточностью приводили к значительному улучшению параметров работы сердца. У пациентов с СД 2 типа инфузия ГПП-1 улучшала эндотелиальную функцию независимо от изменения чувствительности к инсулину [10].

Застойная сердечная недостаточность — серьезное заболевание с плохим прогнозом. Диабет — независимый фактор риска для ЗСН возможно из-за нарушения метаболизма в миокарде. ГПП-1 вызывает глюкозо-

зависимую секрецию инсулина, улучшает гликемический контроль. В свою очередь, это может улучшать метаболизм в миокарде и соответственно его функцию. Целью исследования Thrainsdottir и др. было оценить эффективность и безопасность 3-х дневной инфузии рекомбинантного ГПП-1 в открытом исследовании 6 пациентов с ЗСН и СД 2 типа. Изучение включило оценку функции миокарда. Не было никаких серьезных осложнений инфузии, и все пациенты закончили протокол изучения. Некоторое улучшение наблюдалось в гликемическом состоянии, и была отмечена незначительная тенденция к улучшению функции миокарда. Был сделан вывод, что GLP-1 заслуживает дальнейшего изучения у таких пациентов. Sokos и др. исследовали безопасность и эффективность 5-недельной инфузии ГПП-1 (2.5 pmol/kg/min) добавленной к стандартной терапии 12 пациентам с III/IV классом сердечной недостаточности (согласно критериям ньюйоркской ассоциации сердца) и сравнили с результатами лечения 9 пациентов с сердечной недостаточностью, получающих только стандартную терапию. Оценивались эхокардиограммы, максимальное потребление кислорода миокардом ($\text{VO}_2 \text{ Макс}$), тест на 6-минутную ходьбу, и качество жизни больных с сердечной недостаточностью (MNQOL). Основные демографические показатели, стандартная терапия и степень левожелудочковой дисфункции между группами были сходными. ГПП-1 значительно улучшил показатель ЛЖ фракции выброса ($21 \pm 3\% \text{ к } 27 \pm 3\% \text{ P} < .01$), максимальное потребление кислорода миокардом ($10.8 \pm .9 \text{ ml/O}_2/\text{min/kg}$ к $13.9 \pm .6 \text{ ml/O}_2/\text{min/kg}$; $\text{P} < .001$), расстояние 6-минутной прогулки ($232 \pm 15 \text{ м. к } 286 \pm 12 \text{ м.}$; $\text{P} < .001$) и уровень качества жизни MNQOL (64 ± 4 до 44 ± 5 ; $\text{P} < .01$). Положительный эффект был отмечен как у лиц страдающих СД 2 типа, так и у не имеющих данного заболевания. У пациентов контрольной группы, получающих стандартную терапию не было никаких существенных изменений в вышеизложенных параметрах. ГПП-1 хорошо переносился с минимальными эпизодами гипогликемии и гастроэнтестинальных побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что постоянная инфузия ГПП-1 значительно улучшает функцию ЛЖ, функциональный статус и качество жизни пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [11].

ГПП-1 вероятно оказывает физиологические эффекты на сердце, механизм действия которых еще предстоит изучить. При действии на здоровое сердце ГПП-1 может снижать сократимость, но в условиях повреждения сердца ГПП-1 увеличивал его работу и у экспериментальных животных и у пациентов. ГПП-1 увеличивает секрецию инсулина и улучшение работы сердца при его применении может быть связано с действием инсулина (был доказан положительный эффект курса инсулинотерапии у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа [12]), но также оказывает и прямое воздействие на сердце, независимое от действия инсулина. Необходимо обратить внимание и на метаболит ГПП-1, который является активным агентом в защите сердца, необходимо проведение независимых исследований для выявления природы вовлеченных рецепторов, тем более что ГПП-19-36 амид понижает уровень глюкозы в крови у людей и у свиней, независимо от секреции инсулина и глюкагона.

Увеличение уровня циркулирующего ГПП-1 может быть достигнуто либо подкожным назначением ГПП-1 и его аналогов, или через ингибирование его деградации

ДПП-4. Экзогенный ГПП-1 требует постоянного подкожного введения для достижения фармакологического эффекта. Эксенатид, доступный в настоящее время аналог ГПП-1, требует 2-х разового подкожного введения. Ситаглиптин же осуществляет 24-часовое подавление ДПП-4 активности, после приема 1-ой пероральной дозы, что является одним из его преимуществ. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 прием одной дозы препарата Янувия приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч, что приводит к увеличению уровня циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкозы в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузкой.

Ингибиторы ДПП-4 имеют и другое преимущество перед применяющимися в настоящее время гипогликемическими препаратами. Так как инкретин-опосредованные эффекты на биосинтез и высвобождение инсулина являются глюкозозависимыми, при применении ингибиторов ДПП-4 риск возникновения гипогликемий значительно ниже, чем при применении инсулина, препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов. Кроме того, в отличие от инсулина, препаратов сульфонилмочевины или тиазолидиндионов, ингибиторы ДПП-4 не вызывают прибавку веса. Благодаря особенностям их действия, ингибиторы ДПП-4 представляют особую ценность при ранних формах сахарного диабета 2 типа, как одни, так и в комбинации с другими таблетированными препаратами, так как они могут способствовать протекции бета-клеток [13].

В исследованиях на животных лечение ситаглиптином в течении 2–3 месяцев улучшало параметры углеводного и липидного обмена у мышей-диабетиков (HbA_{1c}, уровень глюкозы натощак и постпрандиальную глюкозу, уровень триглицеридов и свободных жирных кислот). Гистологическая оценка поджелудочной железы пролеченных ситаглиптином животных показала увеличение числа инсулин-секретирующих клеток и нормализацию отношения числа бета-клеток к альфа клеткам. Секреция инсулина в изолированной поджелудочной железе от животных, получавших ситаглиптин, была значительно выше, чем в контрольной группе животных, получающих сульфонилмочевину. Таким образом, согласно данным, полученным на животных, ситаглиптин улучшает функцию и массу бета клеток [14].

Если ингибиторы ДПП-4 могут восстановить действие ГПП-1 у лиц с диабетом, можно предположить, что такая терапия на ранних стадиях заболевания будет защищать бета-клетки и сможет частично восстановить их поврежденную способность к нормальной инсулиновой секреции. Только длительные исследования лечебного воздействия ингибиторов ДПП-4 в человеческой популяции с продолжительным контролем за гликированным гемоглобином смогут доказать справедливость этой гипотезы.

Потенциальный риск, связанный с применением ингибиторов ДПП-4, включает продление действия других пептидных гормонов, нейропептидов и хемокинов, расщепляющихся под действием протеаз, и их взаимодействием с ДПП-4-ингибированными протеазами. Нельзя исключить возможные побочные эффекты, возникающие в результате изменения активности этих мессенджеров: нейрогенное воспаление (субстанция Р и

нейропептид Y), увеличение выраженности общих воспалительных и аллергических реакций (хемокины). ДПП-4 проявляет и другие виды активности, кроме протеолитической, включая Т-клеточную активацию и пролиферацию. ДПП-4 также экспрессируется на Т-лимфоцитах, где она была описана как CD 26 рецептор. Эффект фармакологического ингибирования этого рецептора ДПП-4 ингибиторами еще не изучен [15].

И хотя механизм действия данной группы препаратов указывает на перспективы их применения при СД 2 типа, до сих пор неясен вопрос об их безопасности в плане возможного взаимодействия с другими нейропептидами и факторами роста при длительном применении ингибиторов ДПП-4 у людей. Мы можем констатировать, что в настоящее время нет данных о взаимодействии с неспецифическими белками в назначаемых дозах.

Некоторые другие ингибиторы ДПП-4 находятся в разработке: вилдаглиптин, саксаглиптин и аллоглиптин. Вилдаглиптин продемонстрировал благоприятные эффекты в клинических исследованиях.

Ситаглиптин.

Ситаглиптин (Янувия) – первый одобренный препарат в этом новом классе лекарств. Он снижает уровень глюкозы в крови у пациентов, которые не способны достигнуть компенсации СД при помощи диеты и физической нагрузки. Этот препарат может использоваться в качестве монотерапии и в качестве дополнения у тех пациентов, у которых уровень глюкозы не достигает нормальных значений при применении других препаратов. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин значительно увеличивает уровень активных инкретиновых гормонов, таким образом, увеличивая синтез и уменьшая высвобождение глюкозагона из панкреатических альфа-клеток. Так как ситаглиптин является глюкозозависимым, его эффекты проявляются в течение времени подъема уровня глюкозы и в качестве монотерапии препарат имеет такой же риск гипогликемии, какой имеется у плацебо [15].

Клиническая эффективность.

Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности ситаглиптина были проведены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Средний возраст участников 55 лет, были представлены различные этнические группы. Было проведено значительное количество клинических исследований по применению ситаглиптина у больных СД 2 типа в качестве моно- и комбинированной терапии. Ситаглиптин снижает уровень гликированного гемоглобина по разным данным от 0,5 до 1% в отношении веса и липидного спектра нейтрален.

Монотерапия.

Монотерапия ситаглиптином снижает уровни гликированного гемоглобина, тошачковой и постпрандиальной гликемии по сравнению с плацебо. Снижение уровня гликированного гемоглобина не зависело от пола, возраста, расы и базового ИМТ. Средний ответ на ситаглиптин гликированного гемоглобина был тем больше, чем выше подъем исходного гликированного гемоглобина от нормы. Доказано, что 200 мг – доза не обеспечивает большей эффективности по сравнению со 100 мг дозой, поэтому только доза в 100 мг рекомендуется при отсутствии почечных заболеваний. Эффект ситаглиптина на липиды был сравним с плацебо. Вес тела

не увеличивался от базового при приеме ситаглиптина в каждом исследовании по сравнению с незначительным уменьшением у пациентов, получающих плацебо [16]. Так как ситаглиптин в качестве монотерапии требует интактных бета-клеток, лучше его использовать у людей с ранними стадиями диабета.

Комбинация с метформином.

Ситаглиптин в комбинации с метформином значительно улучшают гликированный гемоглобин, уровни глюкозы натощак и постпрандиальную глюкозу по сравнению с комбинацией плацебо и метформина. Nausk и др. сравнивал комбинацию метформина с ситаглиптином или с глипизидом у пациентов с СД 2 типа, у которых не был достигнут контроль гликемии только на метформине. Ситаглиптин с метформином хорошо переносился и имел более низкий риск гипогликемии, чем глипизид и метформин. К концу исследования пациенты на ситаглиптине и метформине снизили вес, а пациенты получавшие глипизид и метформин – набрали вес. Комбинация ситаглиптина и метформина обеспечивает больший эффект на увеличение концентрации ГПП-1, чем монотерапия ситаглиптином. Эта комбинация может быть полезна пациентам с сахарным диабетом 2 типа, благодаря существенному увеличению концентрации инкретинов [17].

Комбинации с пиоглитазоном.

Ситаглиптин в комбинации с пиоглитазоном значительно улучшает показатель гликированного гемоглобина и уровень глюкозы натощак по сравнению с плацебо в комбинации с пиоглитазоном у пациентов со значением гликированного гемоглобина менее 8%.

Комбинация с глимепиридом.

Комбинация ситаглиптина и глимепирида с или без метформина, значительно улучшают показатели уровня гликированного гемоглобина и глюкозы натощак по сравнению с плацебо в комбинации с глимепиридом у пациентов с исходным гликированным гемоглобином 8,3%. В комбинации ситаглиптина с глимепиридом с или без метформина случаи гипогликемии были чаще и отмечалась средняя прибавка веса на 1.1 кг, по сравнению с плацебо в комбинации с глимепиридом. Если ситаглиптин используется в комбинации с препаратами сульфаниламочевины необходимо уменьшение дозы сульфаниламочевины для снижения риска развития гипогликемии [18].

Безопасность и переносимость.

Гипогликемия при использовании ситаглиптина наблюдается очень редко, в одинаковом проценте, что и при применении плацебо, что согласуется с глюкозозависимым эффектом инкретинов. Более часто гипогликемия отмечается при использовании ситаглиптина в комбинации с сульфаниламочевинной – классом препаратов известных частотой гипогликемий, поэтому при использовании комбинации ситаглиптина с сульфаниламочевинной необходимо снижать дозу сульфаниламочевины, чтобы снизить риск развития гипогликемии [18].

Большинство авторов обращают внимание на недостаточное изучение влияния ситаглиптина на иммунную систему. При применении ситаглиптина отмечались случаи тяжелых аллергических и дерматологических реакций. Эти реакции включали в себя анафилактиче-

ский шок, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона. Использование ситаглиптина противопоказано лицам, у которых выявлена повышенная чувствительность к препарату и имеющим в анамнезе анафилаксию и ангионевротический отек. Вместе с тем при приеме данного препарата увеличивается процент инфекционных заболеваний, повышается частота случаев тошноты, запоров, диареи, по сравнению с плацебо, но эти события обычно легкой и средней выраженности проходили самостоятельно и не были связаны с началом исследования и началом использования препарата. В исследовании ситаглиптина в качестве монотерапии (n=443) – 23 пациента (5,2%) отметили назофарингит. В исследовании ситаглиптина, назначаемого в комбинации с пиоглитазоном (n=175), у 11 пациентов (6,3%) отмечались инфекции верхних дыхательных путей и у 9 (5,1%) – головная боль. По данным Renee частота назофарингита увеличилась на 6,4%, инфекций мочевых путей на 3,2%. Все побочные эффекты были мягкими и преходящими без гипогликемий.

При лабораторных и функциональных исследованиях не было отмечено значительных, связанных с терапией изменений от исходных уровней в общем анализе крови, мочи, биохимических показателях, показателей жизненных функций и при физикальном осмотре. Данные по безопасности и эффективности ситаглиптина у детей и беременных и в комбинации с инкретиновыми миметиками и инсулином нет. Следовательно нет рекомендаций по использованию препарата в данных обстоятельствах. Некоторые авторы отмечают отсутствие разницы в эффективности и безопасности применения у пожилых лиц по сравнению с молодыми, хотя большая чувствительность некоторых лиц старше 65 лет не может быть исключена [18].

Ситаглиптин не может использоваться у пациентов с СД 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза, так как он не эффективен в этих случаях.

Дозировка ситаглиптина.

Рекомендуемая доза ситаглиптина 100 мг в сутки вне зависимости от приема пищи. Изменения дозы не требуется у пациентов с мягкой и средней степенью печеночной недостаточности или у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (с клиренсом креатинина \geq 50 мл/мин). Снижение дозы рекомендуется у пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, а также в терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе. Для пациентов со средней степенью ХПН (клиренсом креатинина 30-50 мл/мин), рекомендованная доза – 50 мг/сут. Для пациентов с тяжелой степенью или терминальной стадией ХПН на диализе рекомендуется доза – 25 мг/д. Так как доза препарата должна согласовываться с функцией почек, следовательно рекомендуется ее оценка перед назначением препарата и регулярно в процессе его приема. Хотя нет формальных указаний на этот счет, рекомендуется ежеквартальная оценка функции почек. Так как ситаглиптин выводится почками, необходимо быть внимательными при оценке функции почек у пожилых пациентов [18].

Выводы

Ситаглиптин препарат, назначаемый перорально 1 раз в сутки, в качестве монотерапии для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа,

когда диета и физические нагрузки недостаточны и добавления к терапии двумя другими группами пероральных гипогликемических препаратов – метформином и тиозолидиндиолами. Этот препарат улучшает гликемический контроль, подавляя энзимное расщепление инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) ДПП-4. Инкретиновые гормоны влияют на многочисленные процессы регуляции уровня глюкозы, включая стимуляцию глюкозозависимого высвобождения инсулина и подавление высвобождения глюкагона, задержку опорожнения желудка и подавление аппетита. Этот уникальный класс пероральных препаратов является альтернативой инсулиновым секретогамам, благодаря низкому риску развития гипогликемии и нейтральности в отношении веса. При использовании у полных, пожилых пациентов с гликированным гемоглобином ниже 6,5% назначение ситаглиптина будет безопаснее, чем назначение препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов.

Подумать о назначении ситаглиптина следует также в следующих случаях [49]:

- При нежелании пациента получать инъекционную терапию
- При повышенном риске гипогликемий
- При нежелательности прибавки массы тела
- Когда потеря веса не является первичной целью терапии.

В настоящее время ожидаются данные длительных исследований эффективности и безопасности этого класса соединений. Кроме того остается доказать в исследованиях с участием людей протективный в отношении бета-клеток эффект ингибиторов ДПП-4. Сахарный диабет 2 типа возникает и прогрессирует в результате снижения способности бета-клеток преодолевать инсулинорезистентность. Ко времени постановки диагноза СД 50% функционирующих бета-клеток уже повреждены. Лица с предиабетом имеют достаточную массу бета-клеток, позволяющих извлечь пользу от потенциальной возможности ингибиторов ДПП-4 останавливать прогрессирующее снижение массы и функции бета-клеток и соответственно предотвращать прогрессию диабета. Если ингибиторы ДПП-4 смогут остановить прогрессию заболевания, они будут более широко использоваться у пациентов с риском развития СД 2 типа и у лиц с ранними формами этого заболевания. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ГПП-1 имеет несколько потенциально благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Некоторые из них, профилактика ишемии миокарда и улучшение сердечной

функции демонстрировались у людей. Однако, эквивалентность агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4, относительно сердечно-сосудистого риска, не может быть принята или считаться само собой разумеющейся, механизм действия агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 представляет возможность фактического сокращения сердечно-сосудистого риска, но эта возможность должна быть подтверждена большими долгосрочными клиническими испытаниями.

Литература

1. Baptist G. // *Vascular Health and Risk Management* – 2007. – Vol.3, №2. – 203–210 p.
2. Bose A.K. // *Diabetes* – 2005. № 54. – 146–151 p.
3. Cabou C. // *Diabetes* – 2008. – Vol.57 №10. – 2577–2587 p.
4. International Diabetes Federation. *Diabetes prevalence*. Available at <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=264>.
5. Kahn S.E. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355, №23. – 2427–2443 p.
6. Karasik A. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. №24. – 489–496 p.
7. Mafong D.D. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2009. – Vol.11, №1. – 18–22 p.
8. Meier J.J. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004 №18. – 587–606 p.
9. Migoya E.M. // *Diabetes Abstract Book, American Diabetes Association 67th Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, 22–26 June 2007*
10. Mu J. // *Diabetes* – 2006. №55. – 1695–704 p.
11. Nikolaidis L.A. // *Circulation* – 2004. №110. – 955–961 p.
12. Nikolaidis L.A. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. №289. – 2401–2408 p.
13. Raz I. // *Diabetologia* – 2006. – Vol.49, №11. – 2564–2571 p.
14. Saraceni C. // *Drugs R. D.* – 2007. – Vol.8, №3. – 145–153 p.
15. Sokos G.G. // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol.12, №9. – 694–699 p.
16. VanDeKoppel S. // *J. Manag. Care Pharm.* – 2008. – Vol.14, №4. – 363–380 p.
17. Zarich S.W. // *Cardiol. Clin.* – 2005. № 23. – 109–117 p.
18. Zhao T. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. №317. – 1106–1113 p.