

МЕСТО ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 В ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

Полозова Л. Г.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — сложное хроническое заболевание, требующее непрерывной медицинской помощи и многофакторных стратегий снижения риска развития осложнений и прогрессирования заболевания.

Сохранение высокой частоты неблагоприятных сосудистых исходов, а также показателей смертности и инвалидизации населения, страдающего СД2, определили значительную эволюцию взглядов на подходы к лечению этого социально значимого заболевания.

Так, ранее приоритеты при назначении сахароснижающих препаратов отдавались применению сенситайзерам к инсулину. А в настоящий момент фокус современного подхода к лечению СД2 сместился к самой сути его патогенеза, а именно — дисфункции островковых клеток поджелудочной железы. Важно понимать, что для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе необходимо как достаточное количество инсулина, так и нормальное количество глюкагона. При дисфункции β - и α -клеток

возникает дисбаланс инсулин/глюкагон, и избыточная секреция глюкагона α -клетками приводит к высвобождению эндогенной глюкозы клетками печени и усилению гипергликемии. В то же время имеющаяся при СД2 инсулинорезистентность проявляется в снижении утилизации глюкозы тканями, повышении секреции инсулина для компенсации гликемии, что приводит к истощению оставшихся резервов поджелудочной железы.

Таким образом, на современном этапе развития клинической диабетологии сформировались чёткие требования к терапии СД2:

1. Эффективный контроль уровня гликемии (прежде всего постпрандиальной) и HbA_{1c};
2. Минимальный риск гипогликемии;
3. Отсутствие негативного влияния на метаболический статус (увеличение массы тела);
4. Отсутствие кардио-васкулярного риска;
5. Сохранение в динамике резервной функции β -клеток;

* Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 19.09.2018.

6. Восстановление баланса инсулин/глюкагон.

И таким требованиям соответствуют ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — относительно новый класс сахароснижающих препаратов, основное действие которых направлено на повышение активности собственных инкретиннов — гормонов желудочно-кишечного тракта, вырабатываемых в ответ на приём пищи и стимулирующих секрецию инсулина.

La Barre и Still впервые предложили термин «инкретины» в 1930 г. В конце 1980-х гг. прошлого века несколько исследовательских групп в разных странах мира совершенно независимо друг от друга установили, что наиболее мощным инкретином у людей является вещество, подобное глюкагону, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Его секреция происходит только при поступлении в организм нутриентов, в основном углеводов, что обуславливает глюкозозависимое действие инкретиннов. В физиологической концентрации ГПП-1 воздействует именно на островковые клетки: он усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, ингибирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, улучшает утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканями [1].

Но, что самое важное, помимо быстрых эффектов ГПП-1 в экспериментальных работах было доказано положительное влияние инкретиннов на биосинтез инсулина, дифференциацию и снижение апоптоза β -клеток [2]. Это позволяет предположить возможность не только контроля течения заболевания, но и замедления его прогрессирования. Однако существенным недостатком ГПП-1 является его быстрое разрушение (в течение 2 минут) под действием фермента ДПП-4.

Ингибиторы ДПП-4 или глиптины (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) — вещества, которые блокируют активность фермента ДПП-4, что приводит к возрастанию концентрации и увеличению продолжительности действия ГПП-1, успешно используются в клинической практике более 10 лет.

Появление в арсенале врача-эндокринолога новых эффективных и безопасных препаратов инкретинного действия определило необходимость смены парадигмы терапии СД2 и привело к изменению существующих национальных и международных алгоритмов лечения этого заболевания. Так, в 2008 г. агонисты ГПП-1 были впервые включены в рекомендации NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания) в качестве препарата второго ряда у больных с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне приема метформина или препаратов сульфанилмочевины (ПСМ) при наличии избыточного веса ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$) [3], а также в международный консенсус EASD/ADA в качестве варианта терапии второго ряда у пациентов с СД2 в случаях, когда нежелательны гипогликемические состояния [4]. В конце 2008 г. ограниченное применение эксенатида и ингибиторов ДПП-4 было рекомендовано у больных СД2 и ожирением Ассоциацией британских клинических диабетологов (Association of British Clinical Diabetologists — ABCD) [5], а в мае 2009 г. в рекомендациях NICE [6] уже предлагалось использовать ингибиторы ДПП-4 вторым препаратом вместо препаратов сульфанилмочевины (ПСМ) у некоторых категорий пациентов, получающих метформин: у лиц со значительным риском гипогликемий и их последствий (пожилые, одинокие люди, а также лица, занимающиеся потенциально опасной деятельностью) при непереносимости ПСМ; вторым препаратом у лиц, получающих ПСМ, при плохой переносимости метформина; третьим препаратом у пациентов на комбинированной терапии (метформин + ПСМ), если больной отказывается от инсулинотерапии. Кроме того, ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1 было рекомендовано использовать в целях интенсификации терапии у пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7,5 % как компонент комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [7]. Столь быстрое внедрение в рутинную клиническую практику ингибиторов ДПП-4 объясняется, прежде всего, формированием достаточной доказательной

базы, подтверждающей высокую безопасность и хорошую сахароснижающую активность препаратов этой группы.

И нам, украинским врачам-эндокринологам представилась возможность работать только с двумя препаратами из этой группы — сита- и саксаглиптином, которые показали на деле свою эффективность и безопасность. В этом году у нас появится возможность пополнить арсенал ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптином (ГЛИПТАР, производство «Киевмедпрепарат»).

Что же сегодня известно об этом препарате, опыт применения которого в мире составляет практически 11 лет?

Вилдаглиптин имеет в 2,5 раза более длительный период полужизни по сравнению с другими представителями ингибиторов ДПП-4 [8]. Ключ к «уникальности» вилдаглиптина лежит в его более замедленной скорости диссоциации, которая основана на ковалентном связывании комплекса в активном центре ДПП-4. При этом вилдаглиптин с высокой специфичностью блокирует активный центр именно ДПП-4, но не родственных протеаз, в частности ДПП-8 и ДПП-9 [9]. В действительности вилдаглиптин является не ингибитором ДПП-4, а его субстратом с очень сильной кинетикой связывания и очень медленной скоростью диссоциации, что объясняет более благоприятный суточный профиль ГПП-1 и глюкагона на фоне терапии вилдаглиптином.

В клинических исследованиях по изучению эффектов вилдаглиптина на функцию островковых клеток поджелудочной железы было продемонстрировано улучшение глюкозозависимой регуляции углеводного обмена. Так, в периоды гипергликемии, в результате повышения чувствительности α - и β -клеток к глюкозе, соотношение инсулин/глюкагон увеличивается, снижая тем самым уровень гликемии, а также скорость продукции глюкозы в печени. Снижение избыточного уровня глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

При нарастающей тенденции к гипогликемии соотношение инсулин/глюкагон, наоборот, начинает снижаться, и под воз-

действием этого процесса происходит стимуляция выработки глюкозы печенью, что позволяет пациенту избежать гипогликемического состояния. Важно отметить, что в исследованиях у людей без СД2 вилдаглиптин не стимулировал секрецию инсулина, а также не влиял на уровень глюкагона [10], что еще раз доказывает физиологичность действия данного препарата.

Сравнительный анализ результатов монотерапии метформином и вилдаглиптином больных СД2 в течение 52 недель показал, что в обеих группах больных было достигнуто практически одинаковое снижение уровня HbA_{1c}, составившее $1,0 \pm 0,1$ % для вилдаглиптина и $1,4 \pm 0,1$ % — для метформина на фоне нейтрального влияния на массу тела. При этом в группе пациентов, получавших вилдаглиптин, в 3–4 раза реже наблюдались различные желудочно-кишечные расстройства [11]. В отдельных исследованиях III фазы было детально изучено влияние вилдаглиптина на функцию β -клеток и чувствительность к инсулину у больных СД2, получавших метформин [12]. Установлено, что секреция инсулина и чувствительность к инсулину через 52 недели терапии оказались достоверно выше в группе больных на фоне лечения вилдаглиптином в дозе 50 мг/сут по сравнению с пациентами, принимавшими метформин и плацебо. «Индекс адаптации», отражающий секрецию инсулина в отношении к чувствительности к инсулину, оказался достоверно выше в группе терапии вилдаглиптином (межгрупповая разница составила $3,2 \pm 1,0$, $p = 0,04$). Снижение инсулинорезистентности на фоне терапии вилдаглиптином было установлено и в других исследованиях [13].

Оценка эффективности ингибиторов ДПП-4 не ограничивается рассмотрением только сахароснижающего действия, а носит комплексный характер. Рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в экстрапанкреатических тканях — сердце, сосудах, головном мозге, печени и других. Так, исследования последних лет подтверждают эффективное влияние инкретинов не только на глюкозотоксичность, но и на липотоксичность.

Впервые термин «липотоксичность» был предложен R. Unger в 2003 г., для описания негативного воздействия накопления в тканях свободных жирных кислот (СЖК) на метаболизм глюкозы. В организме человека липолиз активируется под воздействием глюкагона, адреналина и норадреналина, а подавляется действием инсулина.

В результате липолиза в адипоцитах образуются свободный глицерол и СЖК. Повышение уровня СЖК приводит к ингибированию глюкозозависимой секреции инсулина, потере чувствительности β -клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах. Инсулинорезистентность на уровне жировой ткани проявляется нарушением синтеза адипокинов, что, в свою очередь, приводит к нарушению действия инсулина во всем организме [14], а снижение антилиполитического действия инсулина на адипоциты висцеральной жировой ткани, в свою очередь, повышает продукцию свободных жирных кислот, которые поступают в печень через воротную вену.

В 2015 году были опубликованы данные исследования, целью которого было изучить влияние терапии вилдаглиптином на процессы липолиза в печени [15]. Это исследование впервые продемонстрировало, что назначение вилдаглиптина позволяет достичь клинически значимого снижения постпрандиального уровня триглицеридов, что коррелирует с уменьшением уровня АЛТ в плазме крови. Участниками исследования стали 44 пациента с СД2 (28 мужчин и 16 женщин; HbA1c $6,4 \pm 0,1$ %) с длительностью СД2 $5,7 \pm 0,7$ лет, находящиеся на терапии метформином. Пациентам 1 группы ($n=22$) был назначен вилдаглиптин в дозировке 50 мг два раза в день, пациенты 2 группы ($n=22$) получали плацебо. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Исходно и на момент окончания исследования оценивались: уровень триглицеридов (ТГ) печени (по данным магнитно-резонансной спектроскопии), продукция глюкозы печенью (эугликемический гиперинсулинемический клэмп), чувствительность к инсулину (индекс Caro, НОМА), уровень ТГ плазмы, глюкозы плазмы и ин-

сулина. Через 6 месяцев исследования были получены достаточно интересные данные. Уровень ТГ печени, АСТ и АЛТ, ИМТ значимо снизились в группе вилдаглиптина по сравнению с плацебо. Кроме того, уровень АСТ и АЛТ положительно коррелировал с уровнем ТГ. Средний уровень HbA1c в группах составлял 6,5 %. Амплитуда снижения показателя через 6 месяцев исследования составила 0,5 % в группе вилдаглиптина и 0,2 % в группе плацебо. Добавление к терапии метформином вилдаглиптина позволило достичь снижения массы тела в среднем на 1,6 кг к моменту окончания исследования.

Известно, что снижение массы тела у больных СД2 и ожирением способствует улучшению гликемического контроля и снижению риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений заболевания. Эффект сахароснижающих препаратов на массу тела является важным вопросом при выборе терапии. Доказано, что препараты группы иДПП-4 оказывают нейтральное влияние на вес, а в комбинации с метформином позволяют достичь значимого снижения массы тела. Так, в сравнительном исследовании комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин и глимепирид + метформин разница между группами через 52 недели составила 1,8 кг [16]. Это объясняется физиологически обусловленным действием препарата, минимальным риском гипогликемий и, как следствие, отсутствием «защитного заедания». Кроме того, проведенные клинические исследования выявили дополнительные механизмы действия, которые объясняют нейтральное влияние, а в некоторых случаях и снижение массы тела, на фоне терапии вилдаглиптином.

В одноцентровом рандомизированном исследовании Matikainen N. и соавт. у пациентов с впервые выявленным СД2 изучали влияние терапии вилдаглиптином не только на углеводный, но также и на жировой обмен, проводя тест на толерантность к жиру на старте исследования и через четыре недели наблюдения. Все пациенты были разделены на две группы, в одной из которых был назначен вилдаглиптин

50 мг два раза в день, а в другой плацебо. [17]. В результате исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о снижении уровня циркулирующих в крови ТГ на фоне терапии вилдаглиптином. В группе плацебо данного эффекта не наблюдалось. Статистически значимым было снижение хиломикронів ТГ, хиломикронів холестерола и аполипопротеина. Так как хиломикроны являются классом липопротеинов, образующихся в тонком кишечнике в процессе всасывания экзогенных липидов, данные результаты могут свидетельствовать о том, что вилдаглиптин оказывает тормозящее действие на всасывание жира в кишечнике. Полученные результаты согласуются с выводами, полученными в исследованиях на грызунах, в которых экзогенные инкретины оказывали ингибирующее действие на абсорбцию ТГ в кишечнике. Возможность того, что вилдаглиптин ингибирует экстракцию жиров в кишечнике, демонстрирует еще один механизм, благодаря которому данный препарат обладает благоприятным действием на массу тела. В еще одном исследовании получены данные, что вилдаглиптин увеличивает уровень норадреналина, и, таким образом, путем симпатической стимуляции способствует расщеплению жиров, что также раскрывает дополнительные возможности благоприятного влияния на вес [18].

Физиологически обоснована комбинация метформина и вилдаглиптина, которая позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы развития СД2. К клиническим преимуществам сочетанного использования вилдаглиптина и метформина относятся потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плейотропных эффектов метформина, предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию β-клеток. Кроме того, в последнее время появляются данные о способности метформина усиливать син-

тез ГПП-1. Таким образом, метформин и вилдаглиптин могут синергично усиливать и продлевать инкретиновую активность [19].

С целью оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина как дополнения к терапии инсулином или метформином у пациентов с неадекватным контролем СД, Т. Hirose с соавт провели 12-недельное плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы на получающих к вышеуказанной терапии вилдаглиптин 50 мг два раза в день или лечение плацебо в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} ≤ 6,5 %, < 7,0 % и < 7,0 % у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} ≤ 8,0 %, а также нормогликемии натощак через 12 недель лечения. Для констатации любых возникающих неблагоприятных событий и серьезных нежелательных явлений или гипогликемии проводился регулярный мониторинг. Из 156 пациентов 96,8 % завершили исследование (группа вилдаглиптина, n = 76; плацебо, n = 75). В результате данного исследования было показано, что добавление вилдаглиптина привело к статистически значимому снижению HbA_{1c} во всех группах после 12 нед. лечения ($-1,01 \pm 0,06$ %, $p < 0,001$). Средний уровень гликемии натощак также снизился ($-1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,001$). Общая частота нежелательных явлений была сопоставимой между группами (вилдаглиптин — 46,2 %, плацебо — 43,6 %). Частота гипогликемии была низкой, о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось. В целом вилдаглиптин хорошо переносился, профиль безопасности оказался аналогичным плацебо в данной популяции пациентов [20].

Одним из основных преимуществ вилдаглиптина является доказанная возможность применения этого препарата у пациентов с СД2 различных групп: больных пожилого возраста, с сопутствующей артериальной гипертензией, с умеренным нарушением функции почек, а также с высоким сердечно-сосудистым риском [21, 22].

Изучая профиль безопасности вилдаглиптина в отношении сердечно-сосудистых рисков, кардиоваскулярных событий и сердечной недостаточности у пациентов с СД2, G. McLnnes с соавт. провели ретроспективный метаанализ 40 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований вилдаглиптина (суммарно — 17446 пациентов). Первичной конечной точкой было возникновение серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая летальность). Вновь развившиеся кардиоваскулярные события (в т. ч. требующие госпитализации) являлись вторичной конечной точкой. Отношение рисков (ОР) для вилдаглиптина (50 мг однократно или два раза в день) по сравнению с иными иДПП-4 и плацебо было рассчитано с использованием метода Мантель — Хензела. Из 17 446 пациентов 9 599 получили вилдаглиптин, 7 847 вошли в группу сравнения. Средний возраст пациентов составил 57 лет, индекс массы тела — 30,5 кг/м² (около 50 % страдали ожирением), уровень гликозилированного гемоглобина — 8,1 %, длительность СД2 — 5,5 года. Подтверждённые кардиоваскулярные события имели место у 41 (0,43 %) пациента, получающего вилдаглиптин, и 32-х пациентов (0,45 %), получающих иные иДПП-4 (ОР: 1,08 (95 % ДИ 0,68–1,70)). Этот крупный метаанализ показал, что применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Кроме того, данный анализ не обнаружил повышения риска развития сердечной недостаточности у пациентов, получающих вилдаглиптин [23].

СД2 является одним из факторов риска развития атеротромбоза. S. Khan с соавт. попытались изучить в эксперименте эффекты вилдаглиптина на факторы свёртывания крови, ассоциированные с СД2. Исследование проводилось в течение 3 недель, определялись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, уровень фибриногена и воспалительные маркеры, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли TNF-альфа и липидный профиль, уровни

тромбоцитов и лейкоцитов, фибринолитическая активность плазмы. Вилдаглиптин значительно снижал уровни холестерина, ТГ, фибриногена, С-реактивного белка и фактора TNF-альфа, увеличивал АЧТВ. Как видно из данного исследования, вилдаглиптин оказывал влияние на биомаркеры, связанные с прогрессированием тромбоза; что может свидетельствовать о способности вилдаглиптина уменьшать риск развития тромбоза, интенсивности низкоградиентного воспаления и гиперкоагуляции, связанные с СД [24].

Как известно, состояние эндотелия определяет выраженность сердечно-сосудистой патологии. Исследование Cosenso L. N. Martin с соавт. было направлено на оценку влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия и артериальную жесткость у больных с СД2 и артериальной гипертонией. 50 пациентов в возрасте свыше 35 лет с СД2 и АГ без сердечно-сосудистых заболеваний были случайным образом распределены на две группы: 1-я группа получала вилдаглиптин с метформином, 2-я группа — глибенкламид с метформином. Определялись уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, АЛТ, С-реактивного белка и микроальбуминурии. Проводилось 24-часовое мониторирование артериального давления, а также оценка функции эндотелия и артериальной жесткости в обеих группах до и через 12 недель от начала лечения. Полученные результаты продемонстрировали, что вилдаглиптин улучшает функцию эндотелия у больных с СД 2-го типа и гипертонией по сравнению с получающими глибенкламид независимо от степени гликемического контроля [25].

СД тесно ассоциирован с ишемической болезнью сердца либо посредством прямого воздействия гипергликемии, либо опосредованно через дислипидемию. M. R. Hissa с соавт. сравнили эффекты вилдаглиптина и гликлазида на липидный профиль до и после стандартной углеводной нагрузки на гликемический контроль и оксидативный стресс у больных СД2, получающих метформин и не имеющих адекватного

глікемічного контролю. В 16-недельном дослідженні 36 пацієнтів були рандомізовані на отримуючих гліклазид в дозі 30–120 мг/сут або вилдагліптин 100 мг/сут. В кінці дослідження у отримуючих вилдагліптин відзначалася більш високий рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП) порівняно з отримуючими гліклазид (62,3 проти 51,3 мг/дл, $p=0,021$); також відзначалося зменшення маси тіла у пацієнтів, отримуючих вилдагліптин і збільшення — в групі гліклазид ($-0,3$ проти 1,4 кг, $p=0,048$). Рівні HbA_{1c} виявилися нижче в групі вилдагліптин порівняно з отримуючими гліклазид ($-1,7$ проти $+2,3$ %, $p=0,031$), однак різниць в кількості пацієнтів, досягнутих цільового глікозилюваного гемоглобіна <7 %, не відзначалося (50 проти 61,1 %, $p=0,738$). Тільки в групі вилдагліптин в кінці дослідження виявилися знижені значення ендogenous інсуліну (599,6 проти 705,59 пг/мл в початку дослідження, $p=0,021$), глюкагона (46,6 проти 65,2 пг/мл, $p=0,004$) і малонівого діальдегіду — маркера окислювального стресу (8,0 проти 9,0 нмоль/мл, $p=0,035$). Пацієнти, отримуючі вилдагліптин, продемонстрували більш високий рівень ЛПВП в кінці дослідження, негативну динаміку ваги, зниження рівнів інсуліну, глюкагона і маркерів окислювального стресу [26].

Артеріальна гіпертензія і СД2 являються одними з основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Фармакотерапія СД повинна не тільки покращити контроль глікемії, але і забезпечити глюкозозалежні серцево-судинні ефекти. Центральне аортальне систолічне артеріальне тиск являється важливим параметром оцінки серцево-судинного ризику.

Описано ефект вилдагліптин на центральне аортальне систолічне артеріальне тиск (САД) у 54-річної жінки з гіпертензією і СД. До і після призначення вилдагліптин їй була виконана апланометрія, яка косвенно оцінює артеріальну жорсткість шляхом розрахунку центрального аортального САД і індексу аугментації.

Після 3 міс. лікування вилдагліптин центральне САД і індекс аугментації достовірно знизилася. Крім того, покращився глікемічний контроль. Цей випадок демонструє незалежний позитивний ефект вилдагліптин на параметри артеріальної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і СД [27].

Експериментальні дані продемонстрували позитивні ефекти застосування вилдагліптин при циклоспорин-індукованої гепатотоксичності. Функцію печінки оцінювали шляхом вимірювання сировоточних рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (γ GT), лактатдегідрогенази і альбуміну, маркерів окислювального стресу, а також гистопатологічних змін. О циклоспорин-індукованої гепатотоксичності свідчувало збільшення сировоточних рівнів АСТ, АЛТ і зменшення сировоточного альбуміну і значущі зміни в архітектоніці печінки. Крім того, відзначалося значуще збільшення рівнів тиобарбітурової кислоти, зниження концентрації супероксиддисмутази, каталази, глутатионпероксидази і глутатіону, підвищена експресія білків Bax і Bcl2, висока активність транскрипційного фактора NF- κ B і підвищена концентрація ДПП-4. Після призначення вилдагліптин значуще покращилися всі біохімічні параметри, викликані введенням циклоспорину. Отже, вилдагліптин має високий потенціал гепатопротекції шляхом зниження окислювального стресу, активності ДПП-4, апоптозу і запалення [28].

Вибір пероральних сахароснижуючих препаратів у пацієнтів з СД і хронічної ниркової недостатністю (ХПН) дуже обмежений. Опубліковано декілька досліджень, оцінюють довготривалий глікемічний контроль з використанням вилдагліптин у хворих СД з термінальною стадією ХПН. В частині, J. Мера з соавт. (2015) оцінювали безпеку і ефективність терапії вилдагліптин впродовж 2 років у пацієнтів з СД2 і ХПН. В дослідженні прийняли

участие пациенты с ХПН, нуждающиеся в диализе, с уровнем фруктозамина $\geq 20\%$. Им назначался вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 2 лет; оценивалась динамика сухого веса и уровни фруктозамина. 32 пациентам (24 мужчинам и 8 женщинам) в возрасте от $68,3 \pm 1,9$ года был исходно назначен вилдаглиптин 50 мг один раз в день, но у 15 из них доза была в дальнейшем увеличена до 50 мг два раза в день. Уровень фруктозамина через 2 года значительно снизился (на $2,6 \pm 0,6\%$; с $22,4 \pm 0,6\%$ от начала исследования до $19,8 \pm 0,4\%$). У 15 (46,9%) из 32 пациентов уровень фруктозамина составил $< 20\%$. Сухой вес изменился незначительно (на $1,3 \pm 0,8$ кг в течение 2 лет). Побочных эффектов, связанных с лечением вилдаглиптином, не отмечалось. Таким образом, вилдаглиптин является безопасным препаратом у пациентов с СД2 и ХПН [29].

Е. Bekiari с соавт. провели систематический обзор и метаанализ информации, посвященный эффективности и безопасности вилдаглиптина для лечения СД2; использовались базы поиска MEDLINE, EMBASE, Кохрановская библиотека и веб-сайт производителя препарата для рандомизированных контролируемых испытаний вилдаглиптина у пациентов с СД 2-го типа. В метаанализ были включены 69 исследований, в которых приняли участие 28 006 пациентов. По сравнению с плацебо уровень HbA1c на терапии вилдаглиптином достоверно снижался без увеличения риска гипогликемии (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,59 до 1,16). Вилдаглиптин не увеличивал частоту панкреатита (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,37 до 2,53), других серьезных нежелательных явлений (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,88 до 1,09) или летального исхода (ОР 1,10, 95% ДИ от 0,75 до 1,61). Отношение шансов (ОШ) развития сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составило 0,77 (95% ДИ от 0,46 до 1,30) и 0,91 (95% ДИ от 0,73 до 1,14) соответственно. Таким образом, вилдаглиптин является эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с СД 2-го типа как в моно-, так и комбинированной терапии [30].

Чтобы оценить риск развития инфекций при лечении больных СД2 вилдаглиптином, W. Yang с соавт. провели поиск с помощью электронных баз данных, где критериями включения были длительность исследования у пациентов с СД2 не менее 12 нед. и наличие у них данных об инфекциях, развившихся в период лечения сахароснижающим препаратом. Из 2 181 найденных в базе исследований 74 были включены в окончательный анализ. Риск развития инфекции для вилдаглиптина оказался сопоставимым с плацебо (ОР=0,97; 95% ДИ, 0,91 до 1,04, $p=0,40$), метформином (ОР=1,22; 95% ДИ, от 0,95 до 1,56, $p=0,12$), сульфонилмочевинной (ОР=1,09, 0,93 до 1,29, $p=0,29$), тиазолидиндионами (ОР=0,86, 95% ДИ, от 0,65 до 1,14, $p=0,29$) и ингибиторами альфа-глюкозидаз (ОР=1,03, 95% ДИ от 0,33 до 3,22, $p=0,96$). Таким образом, подтверждена безопасность лечения вилдаглиптином и в этом отношении [31].

Учитывая, что терапия инкретиномиметиками является достаточно новой и до конца не изученной в долгосрочной перспективе, большое значение имеют вопросы, связанные с её безопасностью. Безопасность лечения вилдаглиптином подтверждена, как было показано выше, многочисленными исследованиями и метаанализами. Так, было убедительно доказано, что терапия вилдаглиптином не связана с развитием панкреатитов [32] и не оказывает влияния на иммунную систему человека. Опубликованный в материалах EASD (2009) метаанализ результатов лечения более 11 000 пациентов с СД2 доказал безопасность терапии вилдаглиптином в отношении риска развития патологии гепато-билиарной системы [33]. На 7 000 пациентах с СД2 была проанализирована связь длительной терапии вилдаглиптином с сердечно-сосудистым риском. Было показано, что терапия данным препаратом безопасна независимо от пола пациентов, предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых событий [34]. Учитывая место, которое отводится ингибиторам ДПП-4 в совре-

менных алгоритмах лечения СД2, весьма актуальным остается вопрос выбора препарата второго ряда в случае неудачи терапии метформином или его плохой переносимости. Очевидными преимуществами ПСМ по сравнению с ингибиторам ДПП-4 являются высокая сахароснижающая активность, хорошая доказательная база и наименьшая, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, стоимость лечения. Вместе с тем лечение ПСМ сопряжено с более высоким риском гипогликемий и личных лекарственных взаимодействий, увеличением массы тела, ограничением использования при почечной и печеночной недостаточности, а также целым рядом побочных эффектов [35].

Подводя итог, можно констатировать факт эффективности и безопасности приме-

нения ингибиторов ДПП-4 у больных СД2. К тому же преимущества этой терапии обусловлены воздействием на основные патогенетические механизмы развития СД2, особенно при использовании их комбинации с метформином и физиологичностью сахароснижающего действия. Препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин в наибольшей степени соответствуют критериям «идеального» сахароснижающего препарата, главными из которых являются высокая сахароснижающая активность, низкий риск гипогликемий и хорошая переносимость, подтвержденные многочисленными клиническими исследованиями, что позволяет рекомендовать использовать его в качестве препарата выбора при дебюте заболевания, а также на всех этапах интенсификации терапии СД2.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Drucker DJ. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
- Wang Q, Li L, Wong V, et al. *Diabetologia* 2004; 47 (3): 478-487. doi: 10.1007/s00125-004-1327-5.
- Crash Course: Metabolism and Nutrition, 4 ed, available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.
- Edwards CMB, Winocour PH. *Practical Diabetes Int* 2009; 26 (5): 191-194.
- Recommendation of the Council for Further Combating Bribery of Foreign Public Officials in International Business Transactions, available at: www.oecd.org/daf/anti-bribery/44176910.pdf.
- AACE Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2009; 15 (6): 540-549.
- Villhauer E, Brinkman J, Naderi G, et al. *J Med Chem* 2003; 46: 2774-2789.
- Burkey BF, Russell M, Wang K, et al. *Diabetologia* 2006; 49 (1): 485-486.
- El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (11): 4165-4171.
- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. *Diabet Med* 2007; 24: 955-961.
- Ahren B, Pacini G, Foley J, Schweizer A. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936-1940.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 157-166.
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-452.
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1578-1585.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (9): 780-789.
- Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. *Diabetologia* 2006; 49 (9): 2049-2057.
- Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 846-852.
- Bosi E, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-95.
- Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I. *Diabetes Ther* 2015; 6 (4): 559-571.
- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. *Diabet Med* 2007; 24: 955-961.
- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-895.
- McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (11): 1085-1092.
- Khan S, Khan S, Panda BP, et al. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19(12): 1607-1616. doi: 10.1517/14728222.2016.1086338.
- Cosenso-Martin LN, Giollo-Junior LT, Martineli DD, et al. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 26 (7): 70. doi: 10.1186/s13098-015-0062-z.
- Hissa MR, Cavalcante LL, Guimaraes SB, Hissa MN. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 11 (7): 62. doi: 10.1186/s13098-015-0058-8.

27. Cosenso-Martin LN, Giollo-Junior LT, Vilela-Martin JF. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(27): e1068. doi: 10.1097/MD.0000000000001068.
28. El-Sherbeeney NA, Nader MA. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 24: 1-6. doi: 10.1139/cjpp-2015-0336.
29. Mera J, Okada E, Okuda M, et al. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 83. doi: 10.1186/s40200-015-0214-6.
30. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. *Endocrine* 2016; 52 (3): 458-80. doi: 10.1007/s12020-015-0841-1.
31. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (4): 391-404. doi: 10.1002/dmrr.2723.
32. Foley J, Hoffmann P, Ligueros-Saylan M, et al. Lack of vildagliptin effects on the immune system: *EASD. Poster presentation* 2009: 773.
33. Kothny W, Schweizer A, Dickinson S, Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes: *EASD. Poster presentation* 2009: 764.
34. Schweizer A, Dejager S, Shao Q, et al. Assessing cardiovascular safety of vildagliptin: *EASD. Poster Presentation* 2009: 763.
35. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.

МЕСТО ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 В ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Полозова Л. Г.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является важнейшей медицинской проблемой большинства стран мира. Идеальный сахароснижающий препарат должен быть эффективным, безопасным, удобным в применении, способным предупреждать прогрессирующее ухудшение функции β -клеток поджелудочной железы при длительном лечении, положительно влиять на исходы диабета. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) являются классом сахароснижающих препаратов с более чем 10-летним опытом применения в клинической диабетологии. Появление инкретиномиметиков привело к изменению национальных и международных рекомендаций по терапии СД2. Одним из представителей ингибиторов ДПП-4 является препарат вилдаглиптин, широко применяемый во многих странах мира более 10 лет, но появившийся в Украине только в сентябре 2018 года (ГЛИПТАР, производство «Киевмедпрепарат»). Результаты международных клинических исследований показали, что терапия вилдаглиптином, является высокоэффективной и безопасной, обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Преимущества Вилдаглиптина в монотерапии по сравнению с традиционными препаратами позволяют рекомендовать использовать его в качестве препарата выбора при инициации терапии СД2. Разрешённая комбинация вилдаглиптина с сахароснижающими препаратами других групп дает возможность назначать его на всех этапах интенсификации терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, инкретины, ингибиторы ДПП-4, Вилдаглиптин, Глиптар.

МІСЦЕ ІНГІБІТОРІВ ДПП-4 В ДІАБЕТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Полозова Л. Г.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є найважливішою медичною проблемою більшості країн світу. Ідеальний цукрознижувальний препарат повинен бути ефективним, безпечним, зручним у застосуванні, здатним попереджати прогресуюче погіршення функції β -клітин підшлункової залози при тривалому лікуванні, позитивно впливати на ускладнення діабету. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) є класом цукрознижувальних препаратів з більш ніж 10-річним досвідом застосування в клінічній діабетології. Поява інкретиноміметиків призвело до зміни національних і міжнародних рекомендацій з терапії ЦД2. Одним з представників інгібіторів ДПП-4 є препарат вилдаглиптин, який широко застосовується у багатьох країнах світу більше 10 років, але з'явився в Україні лише у вересні 2018 року (ГЛИПТАР, виробництво «Київмедпрепарат»).

Результати міжнародних клінічних досліджень показали, що терапія вилдаглиптином, є високо ефективною та безпечною, забезпечує досягнення цілей глікемічного контролю без ускладнень і побічних ефектів. Переваги Вилдаглиптина в монотерапії в порівнянні з традиційними препаратами дозволяють рекомендувати використовувати його в якості препарату вибору при ініціації терапії ЦД2. Дозволена комбінація вилдаглиптину з цукрознижувальними препаратами інших груп дає можливість призначати його на всіх етапах інтенсифікації терапії ЦД2.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, цукрознижувальна терапія, інкретини, інгібітори ДПП-4, Вилдаглиптин, Глиптар.

THE ROLE OF DPP-4 INHIBITORS IN DIABETOLOGICAL CARE

L. G. Polozova

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems og the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine*

Diabetes mellitus type 2 is the most important medical problem in many countries within the world. The features of hypoglycemic drug with high efficiency include the effectivity, safety, usability, ability to prevent progressive deterioration of pancreatic β -cell function under long-term treatment conditions, and positive impact on the outcomes of diabetes. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) belong to the class of glucose reducing drugs which has proved the existence of the potential benefit for clinical diabetology in 10 years. The development of incretinomimetics led to changes in national and international recommendations for the therapy of diabetes. Vildagliptin is included to the family of DPP-4 inhibitors which is widely used in many countries among the world for more than 10 years, although it was introduced inside Ukrainian market only in September 2018 (GLIPTAR, production of Kyivmedpreparat).

International clinical trials have shown the great potential of the therapy with vildagliptin which can be characterized by the effectivity either the safety, and it may be stipulated by achievement of glycemic control without complications and other side effects. The advantages of Vildagliptin mono-therapeutic strategy compared to the traditional drugs provide the opportunity to be recommended for initiating therapy of 2 type of diabetes. The validated combination of vildagliptin with other glucose-lowering drugs allows to health care specialists to comprehensively build the treatment approach for all stages of the exacerbation of type 2 diabetes therapy.

Key words: diabetes mellitus type 2, glucose-lowering therapy, incretins, DPP-4 inhibitors, Vildagliptin, Gliptar.