Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа

Профессор Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа — заболевание, представляющее на сегодняшний день огромную проблему для здравоохранения. Ежегодно растущая заболеваемость, развитие поздних инвалидизирующих осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы, почек, глаз значительно сокращают продолжительность и снижают качество жизни населения, оказывают колоссальную нагрузку на систему здравоохранения всех стран мира. Как известно, СД 2 типа является многофакторным заболеванием. В настоящее время разработан целый ряд фармакологических агентов, способных воздействовать на большинство патогенетических факторов, играющих роль в развитии СД 2 типа, которые увеличивают концентрацию инсулина в крови (прямое введение инсулина или стимуляция его выработки), улучшают чувствительность к инсулину, задерживают пассаж и всасывание углеводов из ЖКТ, увеличивают экскрецию глюкозы почками. Класс ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), или глиптинов, относится к средствам с инкретиновой активностью. Ингибируя фермент ДПП-4 в крови пациента, препараты данного класса увеличивают биологическую активность гормонов-инкретинов (таких как глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид), которые в ответ на приемы пищи увеличивают секрецию инсулина и снижают выработку глюкагона. Таким образом, активируя инкретиновый ответ, ингибиторы ДПП-4 воздействуют на одно из главных патогенетических звеньев СД 2 типа. В данном обзоре рассматриваются имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 в терапии СД 2 типа, представлен новый отечественный препарат данного класса — эвоглиптин.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимая секреция инсулина, дипептидилпептидаза-4, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, инкретины, противодиабетические препараты.*

Для цитирования: *Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2021;1(*):1–7.*

ABSTRACT

The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus

T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is currently one of the major healthcare problems. Every year, the increasing morbidity rate, the development of late disabling complications from the cardiovascular and nervous systems, kidneys, and eyes significantly reduce the life expectancy and life quality of the population. They also put a huge burden on the healthcare system of all countries worldwide. As it is known, DM2 is a multifactorial disease. At present, a number of pharmacological agents have been developed affecting most of the pathogenetic factors for DM2 development, which increase the concentration of insulin in the blood (direct administration of insulin or its production stimulation), improve insulin sensitivity, delay the passage and absorption of carbohydrates from GIT, increase the excretion of glucose by the kidneys. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors class or gliptins refers to agents with incretin activity. By inhibiting the DPP-4 enzyme in the patient's blood, drugs of this class increase the biological activity of hormones — incretins (such as glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide), which increase insulin secretion and reduce glucagon production in response to food intake. Thus, by activating the incretin response, DPP-4 inhibitors affect one of the main DM2 pathogenetic links. This review examines the currently available data on the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in DM2 treatment and presents a new domestic drug of this class — Evogliptin.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulin secretion, dipeptidyl peptidase-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, incretins, antidiabetic medications.*

For citation: *Demidova T.Yu., Skuridina D.V. The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2021;1(*):1–7.*

Введение

По современным представлениям, сахарный диабет (СД) 2 типа является хроническим прогрессирующим заболеванием, распространенность которого продолжает увеличиваться. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2017 г. в мире было зафиксировано 425 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, имеющих СД, 5 млн случаев смерти были ассоциированы с осложнениями диабета. По прогнозам IDF, к 2045 г. ожидается рост числа людей с СД до 629 млн человек, у подавляющего большинства из которых будет диагностирован СД 2 типа [1]. По результатам отечественного исследования NATION, реальная численность пациентов с СД в нашей стране составляет не менее 9 млн человек (примерно 6% населения) [2]. Сложная патофизиология СД 2 типа и склонность к прогрессированию требуют многофакторной стратегии в терапии и непрерывного мониторинга ее эффективности.

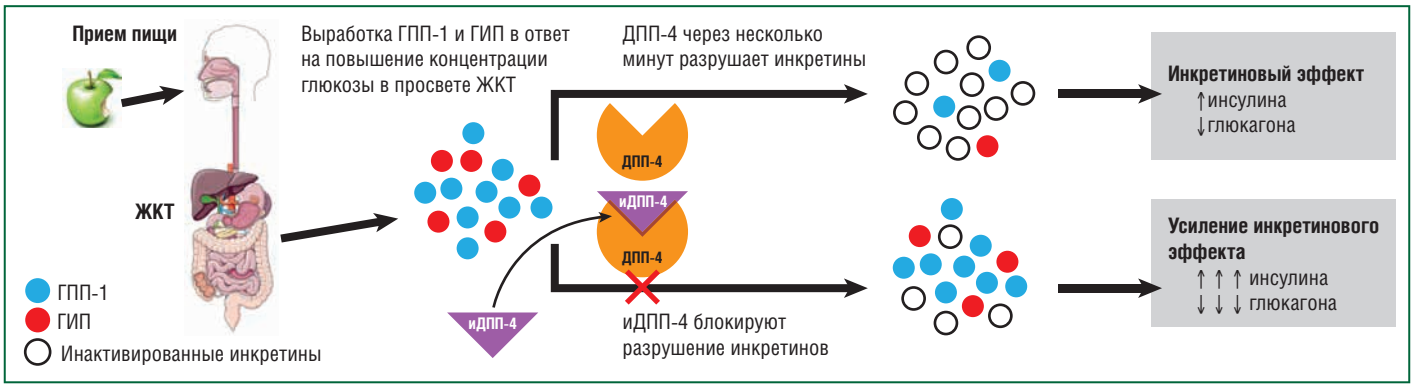


Рис. 1. Механизм действия иДПП-4 [3]

На сегодняшний день нам известно более 10 патогенетических факторов развития СД 2 типа. Наряду с прогрессирующей дисфункцией β-клеток и резистентностью к инсулину особое значение придается нарушению инкретинового ответа на приемы пищи и увеличению реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Одним из инновационных классов препаратов, воздействующих на инкретиновые механизмы регуляции углеводного обмена, являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) (или глиптины). Препараты блокируют инактивацию инкретиновых гормонов, в частности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), в результате чего достигается усиление глюкозозависимой секреции инсулина и уменьшение постпрандиального выброса глюкагона (рис. 1).

Инкретиновый эффект

В основе инкретинового эффекта («incretin» — INtestinal seCRETion INsulin, «кишечноопосредованная» секреция инсулина) лежит более мощная стимуляция секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы с пищей по сравнению с парентеральным введением глюкозы в эквивалентной дозе, что возможно за счет выработки инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) в эндокринных K- и L-клетках кишечника и их воздействия на β-клетки. Известно, что за счет инкретинового эффекта у здоровых людей вырабатывается до 50–70% от суточной дозы инсулина. После приема пищи концентрация ГПП-1 в крови повышается в 2–3 раза [3]. Кроме глюкозозависимой секреции инсулина биологическими эффектами ГПП-1 являются также стимуляция биосинтеза инсулина, ингибирование секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка, наступление чувства насыщения [4]. Сравнение эффекта от инфузионного введения ГПП-1 и ГИП у людей с СД 2 типа продемонстрировало, что начальная ранняя фаза секреции инсулина восстанавливалась на фоне введения ГИП, а поздняя фаза секреции инсулина (с 20 по 120 мин) сохранялась в ответ на введение ГПП-1. Таким образом, стратегия активации инкретинового ответа стала одной из самых актуальных в терапии СД 2 типа [3]. И один из путей такой активации — ингибирование фермента ДПП-4, разрушающего до 50% ГПП-1 в первые 1–2 мин после поступления в кровоток. Появление иДПП-4 сделало возможным сохранение инкретинового ответа и адекватной постпрандиальной регуляции углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа.

Дипептидилпептидаза 4 типа

ДПП-4 впервые была выделена в качестве гликопротеина мембраны Т-лимфоцитов CD-26, играющего роль связывающего белка или лиганда для молекул. На сегодняшний день известно, что ДПП-4 является интегральным белком, который не только способен экспрессироваться во всех клетках организма, но и циркулирует в кровотоке в свободной форме как фермент с каталитической активностью [5]. Помимо инкретиновых гормонов физиологическими субстратами для ДПП-4 являются различные цитокины, факторы роста и нейропептиды, которые обладают регуляторным влиянием на работу всех органов и систем организма, включая и нейроэндокринную систему. ДПП-4 в большом количестве представлена в клетках эндотелия сосудов, что делает доступными для нее все пептидные молекулы, циркулирующие через кишечник, печень, легкие и почки [3, 6]. Поэтому предполагают, что ДПП-4 может дополнительно влиять на метаболический контроль через свое протеолитическое действие на другие регуляторные пептиды и даже оказывать влияние на чувствительность к инсулину, потенциально опосредованную его неферментативными взаимодействиями с другими мембранными белками. На сегодняшний день ДПП-4 рассматривается и как локальный медиатор воспаления и инсулинорезистентности в жировой и печеночной ткани, и как участник паракринной системы, включающей местную выработку ГПП-1 в островках поджелудочной железы. Было показано, что ожирение связано с повышенными уровнями растворимой ДПП-4, экспрессирующейся в избыточном количестве в гепатоцитах и адипоцитах. Повышение ДПП-4 в кровотоке приводит, в свою очередь, к резистентности адипоцитов к инсулину, что предположительно обусловлено кавеолином-1 (Cav-1), вырабатываемым на мембране самих адипоцитов и в макрофагах жировой ткани [5] (рис. 2).

Интерес к ферменту ДПП-4 еще больше усилился после открытия и утверждения высокоселективных иДПП-4 — агентов, которые избирательно инактивируют ДПП-4 и усиливают преимущественно инкретиновый эффект для лечения СД 2 типа [7].

Ингибиторы ДПП-4

Ситаглиптин стал первым агентом, который был одобрен для лечения СД 2 типа еще в 2006 г. На сегодняшний день в клиническую практику вошли уже более 10 препаратов группы иДПП-4 по всему миру. В России до недавнего времени были зарегистрированы 6 лекарственных наименований: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин,

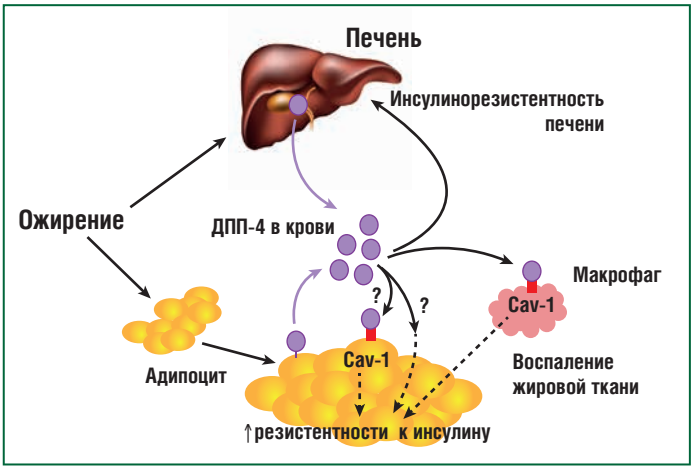


Рис. 2. Потенциальная роль ДПП-4 в развитии ожирения и резистентности к инсулину [5]

линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин. В 2019 г. появился новый препарат — эвоглиптин. Все препараты имеют таблетированную форму и назначаются с частотой 1–2 р/сут. Ингибиторы ДПП-4 демонстрируют торможение активности фермента уже через 5 мин после приема [3].

По отечественным и зарубежным данным, иДПП-4 пока остаются препаратами резервного/второго выбора при выборе первоначальной монотерапии СД 2 типа [2, 8]. Чаще всего назначаются в сочетании с модификацией образа жизни и в комбинации с другими классами (метформином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионами, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и/или базальным инсулином). Но в случае наличия непереносимости или противопоказаний к приему метформина (например, хроническая болезнь почек) иДПП-4 могут быть отличным вариантом как в монотерапии, так и в комбинациях с препаратами других классов.

Гипогликемическая эффективность иДПП-4 выражается в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,5–1%, что уступает ПСМ, которые снижают HbA1c на 1–2%. Кроме того, иДПП-4 менее доступны по цене. И на первый взгляд может показаться, что ПСМ «мощнее» иДПП-4 и экономически выгоднее. Действительно, во всех странах мира ПСМ занимают одну из лидирующих позиций по частоте назначения. Но оправдано ли это? Ведь 15-летний опыт использования препаратов из группы иДПП-4 подтверждает их эталонную безопасность и удовлетворительную сахароснижающую способность. Имеются данные о выраженных различиях иДПП-4 по сравнению с ПСМ в отношении развития сердечно-сосудистых событий, микрососудистых осложнений и ожидаемого долгосрочного прогноза. По данным Шведского национального регистра, на фоне терапии иДПП-4 отмечается снижение частоты сердечно-сосудистых событий и тяжелых гипогликемий [9]. Согласно многочисленным исследованиям иДПП-4, в отличие от ПСМ, имеют нейтральное влияние на массу тела и риск гипогликемии (что объясняется глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина), за исключением случаев, когда есть сопутствующее лечение инсулином [10]. При этом несколько клинических испытаний показали снижение уровня HbA1c без повышения риска гипогликемии при добавлении иДПП-4 к базальной инсулинотерапии [11].

По данным метаанализа K. Chen et al. с включением результатов долгосрочных клинических испытаний установлено, что влияние иДПП-4 на уровни HbA1c у пациентов с СД 2 типа может ослабевать в течение 2-го года лечения. Однако прямое сравнение «гликемической долговечности» с ПСМ достоверно показало, что в период с 24-й по 104-ю неделю терапии на фоне иДПП-4 наблюдался менее выраженный рост уровня HbA1c — в среднем на 0,16% ($p<0,001$). Полученные данные позволяют говорить о более долговечном гликемическом ответе на иДПП-4 по сравнению с ПСМ при терапии продолжительностью более 2 лет [12].

Одним из главных преимуществ иДПП-4 является возможность назначения даже пациентам с терминальной почечной недостаточностью, в т. ч. на диализе [2, 3]. Ключевое место иДПП-4 заняли в стратегии терапии СД 2 типа и у пожилых пациентов. Хорошая переносимость, сердечно-сосудистая безопасность, низкий риск гипогликемии (даже в сочетании с базальным инсулином) и возможность назначения при тяжелой почечной недостаточности сделали группу иДПП-4 более предпочтительной для пожилых людей, чем ПСМ [13–16]. Стоит отметить, что иДПП-4 входят в состав комбинированных препаратов, таких как глиптин + метформин, глиптин + пиоглитазон и глиптин + ингибитор натрий глюкозного котранспортера 2 типа, что значимо повышает приверженность терапии, особенно пожилых пациентов в условиях полипрагмазии. Европейские ученые отмечают, что в реальной клинической практике продолжает преобладать назначение комбинации инсулина и ПСМ пожилым пациентам, тогда как стратегической целью в лечении этой категории лиц является поддержание целевого уровня глюкозы крови с минимизацией риска гипогликемий и благодаря этому сохранение высокого качества жизни. По их данным, выбор в пользу иДПП-4 за период наблюдения в течение 4 лет не только улучшил гликемический контроль у категории пожилых пациентов, но и позволил достичь данной цели безопасно и с повышением качества жизни (по оценке самих пациентов и их родственников) [17–19].

Таким образом, неоспоримы такие преимущества иДПП-4 перед ПСМ, как отсутствие набора веса, низкий риск гипогликемии, отсутствие необходимости в титровании дозы, допустимость приема пациентами с тяжелой почечной недостаточностью, более длительное сохранение гипогликемического эффекта и преимущественная безопасность при назначении пожилым пациентам.

Из препаратов инкретинового ряда иДПП-4 менее эффективны в снижении HbA1c и нормализации массы тела, чем агонисты рецепторов ГПП-1, но их неоспоримыми преимуществами даже перед агонистами ГПП-1 остаются пероральная форма приема и ценовая доступность.

Кардиоваскулярная безопасность ингибиторов ДПП-4

Для каждого из представителей глиптинов были получены данные относительно сердечно-сосудистой безопасности: вилдаглиптин — в независимых метаанализах с учетом пациентов с застойной сердечной и умеренной/тяжелой почечной недостаточностью, саксаглиптин — в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SAVOR-TIMI среди пациентов с подтвержденными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или наличием факторов риска, алоглиптин — в исследовании

EXAMINE среди пациентов с недавними инфарктом миокарда или госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии, ситаглиптин — в исследовании TECOS, линаглиптин — в исследованиях среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском CARMELINA (плацебо-контролируемое) и CAROLINA (в сравнении с глимепиридом) [20–26]. Только саксаглиптин и алоглиптин продемонстрировали небольшое повышение частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистой недостаточности, вследствие чего при наличии у пациента хронической сердечной недостаточности иДПП-4 должны назначаться с осторожностью.

На сегодняшний день не вызывает сомнений безопасность терапии иДПП-4 в отношении кардиоваскулярных событий, что подтверждается в метаанализе Dan Liu et al. В метаанализ были включены 157 478 пациентов с СД 2 типа, из них более 76 тыс. получали иДПП-4, 81 тыс. человек были включены в контрольную группу. Было показано, что в течение среднего периода наблюдения от 52 до 152 нед. первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / нефатальный инфаркт миокарда / нефатальный инсульт) существенно не различалась при лечении пациентов с СД 2 типа, получающих иДПП-4, по сравнению с контрольной группой. Также не различались в обеих группах смертность от всех причин, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности [27] (рис. 3).

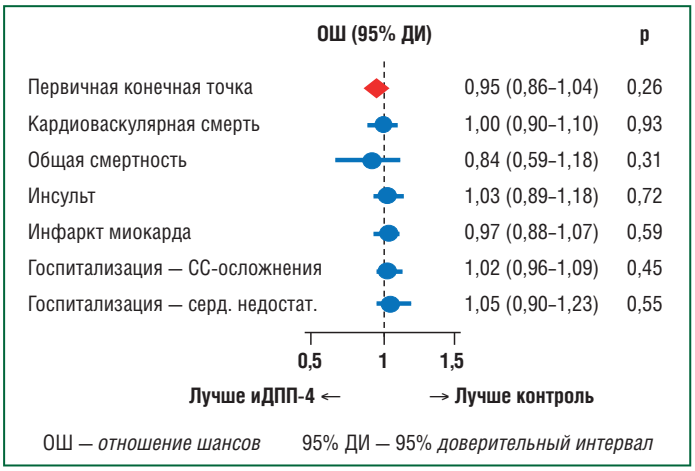


Рис. 3. Безопасность иДПП-4 в отношении кардиоваскулярных событий [27]

В настоящее время есть основания говорить не только о безопасности иДПП-4, но и об их защитной роли в отношении сердечно-сосудистой системы. Недавно de Oliveira et al. продемонстрировали улучшение эндотелиальной функции на фоне ингибирования ДПП-4 у мышей, подверженных хронической стимуляции β-адренергической симпатической системы. Исследователи показали, что активация β-адренорецепторов может увеличивать активность ДПП-4, что приводило к экспрессии цитокинов в эндотелиальных клетках и сосудистой дисфункции, которая оказалась полностью обратима на фоне введения иДПП-4 [28]. Кроме того, появились довольно противоречивые данные, демонстрирующие влияние иДПП-4 не только на функцию эндотелия, но и на коронарный кровоток и диастолическую функцию левого желудочка. В обзоре N. Kensuke et al. авторы пришли к выводу, что возможное положительное влияние иДПП-4 на сердечно-сосудистую систему можно ожидать у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c, поскольку положительный эффект демонстрировали преимущественно исследования, проведенные у пациентов на фоне декомпенсации углеводного обмена [29].

Возможные побочные эффекты ингибиторов ДПП-4

Один из побочных эффектов, который был ассоциирован с иДПП-4, — развитие острого панкреатита. Однако причинно-следственная связь на сегодняшний день не установлена и нет достоверных данных, подтверждающих повышенный риск развития панкреатита при использовании препаратов инкретинового ряда [30–32]. Все же при подтверждении острого панкреатита терапия иДПП-4 должна быть отменена.

В ответ на предположения о возможном развитии острой почечной недостаточности и инфекций дыхательных путей J.M. Gamble et al. проанализировали Британскую базу данных клинических исследований в период с 2007 по 2016 г. и убедительно продемонстрировали, что начало приема иДПП-4 не было связано с повышенным риском указанных осложнений в сравнении с другими классами препаратов (ПСМ, метформином, тиазолидиндионами и инсулином) [33].

На сегодняшний день активно обсуждаются повышенные риски развития воспалительных заболеваний кишечника на фоне приема иДПП-4, но убедительных данных пока нет [34].

Новый ингибитор ДПП-4 эвоглиптин

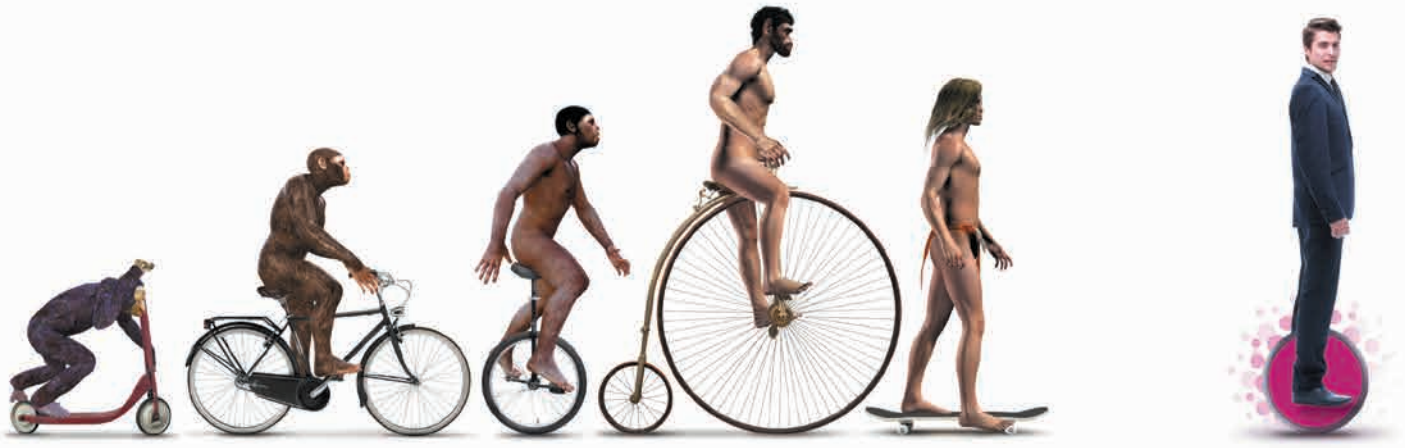
В реальной клинической практике, в соответствии с данными Регистра СД, наиболее распространенной комбинацией остается терапия метформином и ПСМ. Широкое применение ПСМ объясняется их низкой ценовой категорией. Однако в настоящее время имеется препарат из группы иДПП-4 — эвоглиптин, имеющий оптимальную стоимость, что позволяет рассматривать его как альтернативу ПСМ.

Эвоглиптин — это новейший препарат класса глиптинов, обладающий всеми уникальными фармакокинетическими особенностями иДПП-4. Проведено международное рандомизированное двойное слепое исследование ЭВОКОМБИ, по результатам которого эвоглиптин показал безопасность и эффективность, сравнимые с таковыми ситаглиптина. Данные получены на корейской и российской популяциях пациентов, не достигших целевого уровня гликемии на терапии только метформином в дозе 1000–2000 мг/сут [35]. В исследовании принял участие 281 человек, из которых 142 был назначен эвоглиптин в дозе 5 мг, 139 — ситаглиптин в дозе 100 мг. Через 24 нед. проанализировано абсолютное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходными данными. В группе эвоглиптина уровень HbA1c снизился на 0,58±0,70% ($p<0,001$), а в группе ситаглиптина — на 0,61±0,66% ($p<0,001$). Различие эффективности между группами — 0,03% (95% доверительный интервал — 0,14; 0,19%). Полученные данные показали не меньшую эффективность эвоглиптина, чем эффективность ситаглиптина. Была сопоставима и частота нежелательных явлений между группами ($p>0,05$). Ни в одной из групп тяжелой гипогликемии

Верхняя ступень эволюции глиптинов по оптимальной цене

Рег. номер: ЛП-005584

Высокоселективный ингибитор ДПП-4 нового поколения, не требующий коррекции дозы при заболеваниях почек



Реклама

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т. д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.

Торговое наименование. Эводин®. Международное непатентованное наименование (МНН): эвоглиптин. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** Действующее вещество: эвоглиптина тартрат 6,869 мг (эквивалентно эвоглиптину 5,0 мг); вспомогательные вещества: маннитол, прежелатинизированный крахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство — дипептидилпептидазы-4 ингибитор. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с метформином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4, и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения эвоглиптина у детей и подростков до 18 лет). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). **С осторожностью.** У пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA; у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени; у пациентов с печеночной недостаточностью; у пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе; у пожилых пациентов. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эвоглиптина во время беременности противопоказано. Контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения эвоглиптина у беременных не проводилось. Результаты исследования на животных показали, что эвоглиптин проникает через плацентарный барьер и определяется в крови плода. Данных о проникновении эвоглиптина в грудное молоко человека нет. Результаты доклинических исследований показали, что эвоглиптин проникает в молоко лактирующих крыс. Применение эвоглиптина в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие** При применении эвоглиптина в дозе 5 мг в качестве монотерапии (в течение 12, 24 и 52 недель) наблюдались следующие нежелательные реакции (НР). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит. Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: зубная боль. Гипогликемия. Все случаи гипогликемии, зарегистрированные в 24-недельном исследовании монотерапии и комбинированной терапии, были слабо выраженными и разрешились самостоятельно. Клинически значимых изменений жизненно важных показателей у пациентов, принимавших эвоглиптин, выявлено не было. **Срок годности.** 2 года. Отпускают по рецепту. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-005584 от 30.06.2019 **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.

ГЕРОФАРМ

ООО «ГЕРОФАРМ»,
191144, Россия, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

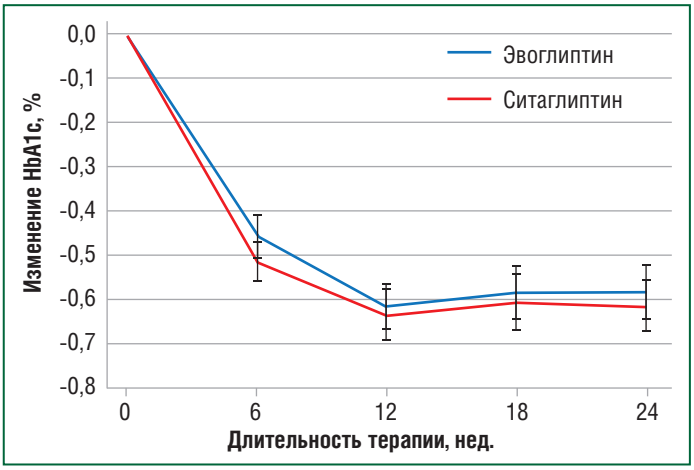


Рис. 4. Изменение уровня HbA1c на фоне терапии эвоглиптином и ситаглиптином (среднее ± стандартная ошибка) [35]

не зарегистрировано. За весь период наблюдения развитие легкой гипогликемии встречалось даже чаще в группе ситаглиптина, чем в группе эвоглиптина, и составило 5,2% и 0,7% соответственно (p=0,365) (рис. 4).

Ретроспективное исследование базы данных клинического испытания ЭВОКОМБИ позволило выделить ряд возможных предикторов эффективности эвоглиптина: это высокий индекс HOMA-B (p=0,0042), низкий метаболический индекс — соотношение концентраций триглицеридов и липопротеидов высокой плотности (p=0,0057), низко-нормальная концентрация фосфора в плазме крови (p=0,014). Метаболический индекс при этом показал себя предиктором, специфическим для российской популяции [36].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании EVERGREEN сахароснижающий эффект (включая вариабельность гликемии) и переносимость эвоглиптина были сопоставимы с эффективностью и переносимостью линаглиптина [37]. В исследовании приняли участие 207 пациентов. Через 12 нед. лечения среднее изменение уровня HbA1c в группе эвоглиптина и в группе линаглиптина составило -0,85% и -0,75% соответственно. Изменение средней амплитуды колебаний гликемии составило -24,6 мг/дл в группе эвоглиптина и -16,7 мг/дл в группе линаглиптина. Эти значения были существенно ниже, чем исходные показатели в обеих группах, тем не менее они не сильно различались между собой. В группе эвоглиптина на 24-й неделе уровень HbA1c снизился на -0,94%, достигнув значений <7,0% у 80,2% пациентов. Частота и типы нежелательных явлений были сопоставимы между двумя группами в течение 24 нед. Терапия эвоглиптином улучшила вариабельность гликемии, не вызывая серьезных побочных эффектов у пациентов с СД 2 типа.

Полученные данные демонстрируют, что на сегодняшний день имеется возможность использования препарата из группы иДПП-4, эффективность и безопасность которого не уступает таковым других представителей группы, а ценовая доступность сопоставима с доступностью ПСМ.

Заключение

Ингибиторы ДПП-4 являются пероральными противодиабетическими препаратами, которые подавляют фермент ДПП-4, экспрессирующийся на поверхности большинства типов клеток и дезактивирующий целый ряд биологически активных пептидов, включая инкретиновые гормоны ГПП-1 и ГИП. Таким образом, иДПП-4 влияют на регуляцию гликемии путем активации работы инкретиновой системы. Сегодня продолжается активное изучение плейотропных эффектов иДПП-4 с точки зрения влияния на другие патогенетические механизмы развития СД 2 типа и сердечно-сосудистую систему, в частности на эндотелиальную дисфункцию. Препараты хорошо переносятся, эффективно снижают уровень HbA1c при минимальном риске гипогликемии и без увеличения веса. Ингибиторы ДПП-4 не требуют титрации дозы, доступны в фиксированных комбинациях с противодиабетическими препаратами других классов, при надлежащей корректировке дозы могут быть назначены при хронической болезни почек. Кроме того, накоплено достаточно данных о кардиоваскулярной безопасности препаратов, в частности при использовании у пожилых. Ингибиторы ДПП-4 имеют преимущество перед одним из самых назначаемых классов — ПСМ, значимо повышающими гипогликемические риски и способствующими набору массы, при отсутствии даже потенциального влияния на патогенетические механизмы развития СД 2 типа. Единственное, чем иДПП-4 до недавнего времени уступали ПСМ, — ценовая доступность. Но на сегодняшний день появилась возможность использования препарата из группы иДПП-4 — эвоглиптина, стоимость которого сопоставима со стоимостью ПСМ, а показатели эффективности и безопасности не уступают показателям других представителей этой группы.

Литература

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(1S1):1–144 (in Russ.)].
3. Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(15):2720. DOI: 10.3390/ijerph16152720.4.
4. Drucker D.J. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: the 2014 Banting Lecture. Diabetes. 2015;64(2):317–326. DOI: 10.2337/db14-1514.5.
5. Deacon C.F. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080.
6. Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Endocr Rev. 2014;35(6):992–1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035.
7. Mulvihill E.E. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. Peptides. 2018;100:158–164. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.11.023.
8. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669–2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
9. Eriksson J.W., Bodegard J., Nathanson D. et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Res Clin Pract. 2016;117:39–47. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.055.
10. Deacon C.F. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(Suppl 1):34–46. DOI: 10.1111/dom.13135.
11. Roussel R., Duran-García S., Zhang Y. et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):781–790. DOI: 10.1111/dom.13574.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

12. Chen K., Kang D., Yu M. et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):1029–1033. DOI: 10.1111/dom.13147.
13. Liatis S., Dafoulas G.E., Kani C. et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. Diabetes Res Clin Pract. 2016;118:162–167. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.06.018.
14. Schott G., Martinez Y.V., Ediriweera de Silva R.E. et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. BMC Geriatr. 2017;17(Suppl 1):226. DOI: 10.1186/s12877-017-0571-8.
15. Мисникова И.В. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. РМЖ. 2016;1:51–52. [Misnikova I.V. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the risk of developing cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2016;1:51–52 (in Russ.)].
16. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;6:334–339. [Demidova T. Yu., Kozhevnikov A.A. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):334–339 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.
17. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S. et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2019;56(6):605–617. DOI: 10.1007/s00592-018-1271-3.
18. Sesti G., Antonelli Incalzi R., Bonora E. et al. Management of diabetes in older adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(3):206–218. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.11.007.
19. Boccardi V., Mecocci P. DPP-4 inhibitors: meeting the needs of the very old population. Acta Diabetol. 2019;56(7):819. DOI: 10.1007/s00592-019-01329-2.
20. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E. et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. Endocrine. 2016;52(3):458–480. DOI: 10.1007/s12020-015-0841-1.
21. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014;130(18):1579–1588. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
22. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C.B. et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067–2076. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 62225-X.
23. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
24. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
25. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. Circulation. 2019;139(3):351–361. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352.
26. Kaneko M., Narukawa M. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. Ann Pharmacother. 2017;51(7):570–576. DOI: 10.1177/1060028017698496.
27. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol. 2019;20(1):15. DOI: 10.1186/s40360-019-0293-y.
28. Oliveira B.C., Marques V.B., Brun B.F. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents vascular dysfunction induced by β-adrenergic hyperactivity. Biomed Pharmacother. 2019;113:108733. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108733.
29. Noma K., Kihara Y., Higashi Y. Limited Extent of Pleiotropic Effects Mediated by Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Diabetes Mellitus. Circ J. 2018;82(8):1996–1998. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0694.
30. Knapen L.M., van Dalem J., Keulemans Y.C. et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. Diabetes Obes Metab. 2016;18(3):258–265. DOI: 10.1111/dom.12605.
31. Knapen L.M., de Jong R.G., Driessen J.H. et al. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. Diabetes Obes Metab. 2017;19(3):401–411. DOI: 10.1111/dom.12833.
32. Egan A.G., Blind E., Dunder K. et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs — FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794–797. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
33. Gamble J.M., Donnan J.R., Chibrikov E. et al. Comparative Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas and Other Glucose-lowering Therapies for Three Acute Outcomes. Sci Rep. 2018;8(1):15142. DOI: 10.1038/s41598-018-33483-y.
34. Abrahami D., Douros A., Yin H. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ. 2018;360: k872. DOI: 10.1136/bmj.k872.
35. Бабенко А.Ю., Мосикян А.А., Макаренко И.Е. и др. Анализ эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции. Результаты исследования ЭВОКОМБИ. Сахарный диабет. 2018; 21 (4):241–254. [Babenko A. Yu., Mosikyan A.A., Makarenko I.E. et al. Analysis of the efficacy and safety of evogliptin compared to sitagliptin when added to metformin monotherapy in the Russian-Korean population. EVOCOMBI research results. Diabetes mellitus. 2018;21(4):241–254 (in Russ.)].
36. Мосикян А.А., Бабенко А.Ю., Севастьянова Ю.А. и др. Предикторы эффективности терапии Эвоглиптином в российско-корейской популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2018;21(5):333–343. [Mosikyan A.A., Babenko A. Yu., Sevastyanova Yu.A. et al. Predictors of the effectiveness of Evogliptin therapy in the Russian-Korean population of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2018;21(5):333–343 (in Russ.)].
37. Kim G., Lim S., Kwon H.S. et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). Diabetes Obes Metab. 2020;22(9):1527–1536. DOI: 10.1111/dom.14061.