



# Инкретиновый эффект как основа терапевтической стратегии в управлении сахарным диабетом 2 типа



*Сахарный диабет (СД) 2 типа – прогрессирующее заболевание, ассоциирующееся с развитием осложнений со стороны разных органов и систем. Недостаточный контроль заболевания и его осложнений может утяжелить течение любой вирусной инфекции, в том числе вызванной COVID-19, вплоть до летального исхода. Актуальным возможностям инкретиннаправленной терапии в управлении СД 2 типа было посвящено выступление заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, члена Российской ассоциации эндокринологов, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, организованное при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках научно-образовательной конференции «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение» (25 мая 2020 г.).*

## Коронавирус и сахарный диабет

**К**оронавирус и сахарный диабет (СД) – опасное сочетание. Больные СД 2 типа все чаще становятся мишенью COVID-19. Особой группой риска являются пожилые пациенты с СД. Согласно данным шести исследований, проведенных в КНР, практически каждый четвертый инфицированный коронавирусом старше 65 лет (> 26%) страдал СД 2 типа.

Почему у пациентов с диабетом столь высок риск заражения COVID-19, а коронавирусная инфекция чаще осложняется пневмонией с дыхательной недо-

статочностью и ассоциируется с увеличением случаев летального исхода? По словам профессора А.М. Мкртумяна, тому есть объяснение.

Недавно был расшифрован геном вируса, установлен механизм проникновения COVID-19 в клетку. Так, вирус способен проникать в те клетки, которые имеют на поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Данные рецепторы преимущественно экспрессированы в альвеолярных клетках легких, а также в клетках поджелудочной железы, желу-

дочно-кишечного тракта, почках и др.

Активность рецепторов АПФ-2 и, соответственно, средство с коронавирусом значительно повышается при нарушении углеводного обмена, наличии гипергликемии. Таким образом, чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше риск заражения коронавирусной инфекцией и вероятность неблагоприятного исхода. Поэтому своевременная коррекция гликемии, достижение и поддержание целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью современных терапевтических стратегий становятся особенно актуальными в условиях пандемии COVID-19.

## Ингибирование ДПП-4: почему это так важно

**В** современных условиях особого внимания заслуживает инкретиннаправленная терапия, которая является примером физиологического, а точнее, патофизиологического подхода

к ведению пациентов с СД 2 типа. Инкретины – инсулинотропные гормоны желудочно-кишечного тракта, которые синтезируются клетками кишечника и стимулируют секрецию инсули-

на в ответ на прием пищи. Около 60% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено эффектом инкретинов. Эти гормоны способствуют контролю уровня глюкозы не только путем повышения глюкозозависимой секреции инсулина, но и подавления секреции глюкагона,



## Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

регулирования опорожнения желудка и приема пищи.

Главным гормоном, стимулирующим глюкозозависимую секрецию инсулина, является глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Наряду с иммунотропным воздействием он участвует во многих физиологических процессах, протекающих в поджелудочной железе и других органах и тканях, где представлены его рецепторы: в головном мозге, желудке, легких, печени, костной ткани и др.

У здоровых людей период полураспада циркулирующего, биологически активного ГПП-1 составляет 60–90 секунд, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) – пять – семь минут. Такой период полужизни ГПП-1 и ГИП в плазме обусловлен активностью фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Этого времени достаточно для осуществления физиологического процесса – глюкозозависимой стимуляции инсулина.

При СД 2 типа не только снижен эффект эндогенных инкретинов, но и повышена экспрессия ДПП-4, что может быть причиной как ускоренного метаболизма ГПП-1 и ГИП, так и их быстрой деградации. Это открытие стало толчком для создания препаратов, способных ингибировать ДПП-4 и таким образом предотвращать распад эндогенных инкретинов.

Установлено, что применение ингибитора ДПП-4 ситаглиптина позволяло повысить активность

ГПП-1, что привело к повышению уровня инсулина на 22%, снижению уровня глюкозы на 26% и уровня глюкагона на 14%.

В настоящее время стратегия лечения пациентов с СД 2 типа, направленная на увеличение действия инкретинов, предполагает использование ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 (аналоги рецепторов ГПП-1, миметики инкретинов).

Оба класса препаратов повышают плазменный уровень активных инкретинов, но с помощью разных механизмов. В первом случае – предотвращая разрушение эндогенных гормонов-инкретинов, во втором – восполняя недостаточную их секрецию или ответ на них. Агонисты ГПП-1 назначают для повышения плазменной концентрации ГПП-1 до фармакологического уровня. Однако это может сопровождаться такими нежелательными явлениями, как тошнота и рвота.

В данный момент времени в отношении ингибиторов ДПП-4 проведено много рандомизированных контролируемых исследований и пострегистрационных исследований в условиях реальной клинической практики. Все они охарактеризованы по критериям сердечно-сосудистой безопасности и исходов лечения в разных популяциях пациентов.

Ингибиторы ДПП-4 неизменно демонстрируют высокую эффективность и хорошую переноси-

мость как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами.

Терапия ингибиторами ДПП-4 также характеризуется нейтральным влиянием на массу тела, низким риском гипогликемий.

Признанием данной группы сахароснижающих препаратов служит ее включение в современные алгоритмы оказания медицинской помощи больным СД. Ингибиторы ДПП-4 заняли свою нишу в рекомендациях ведущих диабетических сообществ 2019 г., в частности Российской ассоциации эндокринологов, Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета.

Профессор А.М. Мкртумян перечислил преимущества ингибиторов ДПП-4 перед другими сахароснижающими препаратами:

- хорошая переносимость пожилыми пациентами;
- однократный прием (кроме вилдаглиптина);
- низкий риск гипогликемий;
- безопасное применение при сниженной функции почек;
- возможность использования в качестве препаратов первой линии при условии доступности и низкой стоимости;
- применение в составе двойной комбинации с метформином;
- использование в составе тройной пероральной терапии и в сочетании с инсулином в третьей линии терапии.

### Влияние ситаглиптина на гликемию и ее вариабельность

**П**ервым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4 стал ситаглиптин. При пероральном приеме ситаглиптин демонстрирует высокоселективное ингибирование ДПП-4, за счет чего повышается концентра-

ция сразу двух гормонов-инкретинов – ГПП-1 и ГИП. Это в свою очередь способствует увеличению секреции инсулина, снижению уровня глюкагона и глюкозы в крови<sup>1</sup>.

Клиническая эффективность и безопасность ситаглиптина

была подтверждена в сравнительных исследованиях. Препарат применялся в разных режимах: в виде монотерапии, двойной и тройной комбинированной терапии. В 24-недельном исследовании ситаглиптин (Кселевия) 100 мг/сут продемонстрировал не меньшую эффективность, чем метформин, в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub>.

<sup>1</sup> Aulinger B.A., Bedorf A., Kutscherauer G. et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 3. P. 1079–1092.



## Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

Ситаглиптин (Кселевия) доказал эффективность при сравнении с производными сульфонилмочевины (ПСМ). Так, в исследовании с участием больных с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема метформина ситаглиптин 100 мг/сут или глипизид назначались для интенсификации терапии<sup>2</sup>. Ситаглиптин продемонстрировал устойчивый эффект в снижении уровня HbA1c. При этом его эффективность была сопоставима с эффективностью глипизида. В другом исследовании добавление к метформину ситаглиптина или глимепирида через 30 недель также привело к снижению уровня гликированного гемоглобина в обеих группах. При этом ситаглиптин оказался не менее эффективным, чем глимепирид.

Добавление ситаглиптина 100 мг/сут к ПСМ или комбинации «ПСМ + метформин» также способствовало уменьшению уровня HbA1c<sup>3</sup>.

Гликированный гемоглобин, безусловно, является очень важным показателем нарушения углеводного обмена, однако в последнее время все большее значение придается вариабельности гликемии. В ряде исследований продемонстрировано, что колебания глюкозы в крови могут вносить свой вклад в увеличение риска развития гипогликемических состояний, микро- и макро-

сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа<sup>4-6</sup>. Кроме того, установлено, что вариабельность гликемии является независимым предиктором развития сосудистых осложнений при сахарном диабете<sup>7</sup>.

В исследовании с участием 209 пациентов с СД 2 типа оценивалась вариабельность гликемии на фоне применения разных пероральных сахароснижающих препаратов (ПСМ, ингибитор ДПП-4, акарбоза, тиазолидиндион) в течение четырех месяцев. Вариабельность гликемии оказалась ниже на фоне терапии ингибитором ДПП-4 и выше на фоне терапии ПСМ. При этом снижение вариабельности гликемии при использовании ингибитора ДПП-4 было более значимым, чем при применении акарбозы.

Добавление ситаглиптина к метформину способствовало более эффективному уменьшению вариабельности глюкозы, чем добавление плацебо<sup>8</sup>.

Результаты исследования OPTIMA подтвердили способность ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина и вилдаглиптина снижать вариабельность гликемии. Через восемь недель терапии вариабельность гликемии в группах ситаглиптина и вилдаглиптина была сопоставимой.

В наблюдательном исследовании в условиях реальной практики ODYSSEE подтверждена значи-

мость комбинированной терапии ситаглиптином и метформином. В исследовании сравнивалась эффективность двухкомпонентной терапии ситаглиптином или ПСМ в комбинации с метформином у больных СД 2 типа. За 36 месяцев в группах зафиксировано сопоставимое снижение уровня HbA1c. Однако в группе «ситаглиптин + метформин» доля пациентов, хотя бы один раз достигших уровня HbA1c < 7,0%, была больше, чем в группе «ПСМ + метформин», – 64,8 и 58,8%.

Немаловажно и то, что ситаглиптин в сочетании с метформином продемонстрировал лучший профиль безопасности в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии – 9,7 против 21,0% пациентов. Кроме того, такая терапия характеризовалась нейтральным влиянием на массу тела.

В исследовании ASSIST-K оценивались эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин<sup>9</sup>. Добавление ситаглиптина к инсулину позволяло улучшить гликемический контроль, независимо от режима инсулинотерапии.

В другом исследовании было показано, что через 24 недели комбинированная терапия ситаглиптином и инсулином гларгин способствовала статистически значимому снижению суточной дозы инсулина (-4,9 ЕД).

<sup>2</sup> Seck T., Nauck M., Sheng D. et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. № 5. P. 562–576.

<sup>3</sup> Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9. № 5. P. 733–745.

<sup>4</sup> Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Goode K. et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 12. P. 2553–2561.

<sup>5</sup> Monnier L., Wojtuszczyk A., Colette C., Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2011. Vol. 13. № 8. P. 813–818.

<sup>6</sup> Frontoni S., Di Bartolo P., Avogaro A. et al. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 2013. Vol. 102. № 2. P. 86–95.

<sup>7</sup> Климонтов В.В., Мякина М.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76–82.

<sup>8</sup> Nonaka K., Tsubouchi H., Okuyama K. et al. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. 2009. Vol. 41. № 3. P. 232–237.

<sup>9</sup> Takai M., Ishikawa M., Maeda H. et al. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: the ASSIST-K study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 103. № 3. P. e30–e33.



## Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

Помимо снижения суточной дозы инсулина лечение ситаглиптином с и без метформина в комбинации с базальным инсулином (титрация дозы проводилась до достижения целевой гликемии) привело к клинически значимому улучшению показателей HbA1c и глюкозы плазмы натощак, снижению ча-

стоты гипогликемий, в том числе в ночные часы, в отсутствие существенной прибавки массы тела. Таким образом, ситаглиптин эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин. Терапия ситаглиптином хорошо перенос-

ится большинством больных СД 2 типа. Ингибиторы ДПП-4 могут стать оптимальным вариантом для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек или тех, чья профессиональная деятельность требует избегать эпизодов гипогликемии<sup>10,11</sup>.

### Сердечно-сосудистая безопасность

**У**больных СД причиной летального исхода в подавляющем большинстве случаев становятся сердечно-сосудистые события.

В 2007 г. с фармацевтического рынка был отозван росиглитазон. Данные о влиянии росиглитазона на повышение риска сердечно-сосудистой смерти и результаты исследований ACCORD и ADVANCE привели к ужесточению контроля сердечно-сосудистой безопасности уже выпущенных и только разрабатываемых противодиабетических лекарственных средств.

Начиная с 2008 г. все регистрируемые препараты обязаны получать одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных

средств США в отношении профиля сердечно-сосудистой безопасности.

В связи с этим был проведен целый ряд масштабных исследований (EXAMINE, SAVOR-TIMI-53, TECOS) по оценке эффектов на сердечно-сосудистые исходы сахароснижающих препаратов, включения ингибиторы ДПП-4 (алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин)<sup>12-14</sup>.

Результаты исследований продемонстрировали сопоставимую с плацебо сердечно-сосудистую безопасность ситаглиптина, саксаглиптина, алоглиптина.

Особый интерес вызвал анализ показателя «госпитализации вследствие сердечной недостаточности». Согласно результатам исследования EXAMINE, частота госпитализаций вследствие

сердечной недостаточности в группе алоглиптина была выше, но недостоверно. В исследовании SAVOR-TIMI риск госпитализации статистически значимо увеличился на фоне терапии саксаглиптином.

Весьма обнадеживающими оказались результаты исследования TECOS по оценке риска сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии. Показатели «госпитализации вследствие сердечной недостаточности» были аналогичными в группах ситаглиптина и плацебо – по 3,1%.

Следует отметить, что в группах ситаглиптина и плацебо оказались паритетными и такие параметры сердечно-сосудистых событий, как сердечная смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт.

### Плейотропные эффекты

**Н**есмотря на то что ситаглиптин официально не является сенситайзером инсулина, тем не менее он способен повышать чувстви-

тельность к нему. Влияние ситаглиптина на инсулинорезистентность и липидный профиль оценивалось в течение двух лет. Достоверное ( $p < 0,01$ ) сниже-

ние индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на фоне ситаглиптина свидетельствовало об улучшении чувствительности клеток к инсулину. Терапия ситаглиптином также способствовала улучшению липидного профиля. Так, у паци-

<sup>10</sup> Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. № 2. P. 194–205.

<sup>11</sup> Barzilai N., Guo H., Mahoney E.M. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 1049–1058.

<sup>12</sup> White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

<sup>13</sup> Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.

<sup>14</sup> Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.



## Научно-образовательная конференция «COVID-19 и эндокринные заболевания. Профилактика и лечение»

ентов с СД 2 типа уровень общего холестерина уменьшился на 13%, липопротеинов низкой плотности – на 20,5%, триглицеридов – на 32%, при этом уровень липопротеинов высокой плотности повысился на 13,6%. Возможность ситаглиптина оказывать плейотропные эффекты с помощью ингибирования ДПП-4 и активации эндогенного инкретина ГПП-1 изучалась

в ряде экспериментальных исследований. Например, в эксперименте *in vivo* на животных моделях продемонстрирована способность ситаглиптина сокращать область инфаркта за счет ГПП-1-зависимого механизма.

Во время ишемии миокарда осуществляется мобилизация стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии. Диффе-

ренцировка стволовых клеток в кардиомиоциты происходит при участии фактора дифференцировки стволовых клеток (SDF-1). Установлено, что ДПП-4 препятствует высвобождению SDF-1. Ситаглиптин ингибирует ДПП-4, препятствуя угнетению SDF-1, благодаря чему происходит дифференцировка стволовых клеток в кардиомиоциты и уменьшается зона ишемии.

### Комбинированная терапия на старте заболевания

Современная стратегия лечения СД 2 типа предполагает усиленный контроль над заболеванием уже в момент постановки диагноза. Потенциальные преимущества ранней комбинированной терапии заключаются в более быстром достижении целевой гликемии, возможности воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов, использовать более низкие дозы препаратов, снижать риск побочных эффектов.

Комбинированная терапия уже на старте предпочтительна у пациентов с исходным уровнем HbA1c > 7,6%.

Комбинированная терапия ситаглиптином и метформином способна оказывать положительное влияние практически на все известные патофизиологические дефекты, ассоциирующиеся с развитием СД 2 типа.

Сегодня в приоритете фиксированные комбинации. Как показал метаанализ десяти исследований, приверженность пациентов с СД 2 типа такой терапии значительно выше, чем терапии свободными комбинациями. Кроме того, приверженность пациентов лечению была достоверно выше при переводе с монотерапии на терапию фиксированными комбинациями, а также при переводе со свободных комбинаций этих препаратов ( $p < 0,0001$ ).

Препарат Велметия представляет собой фиксированную комбинацию метформина в дозе 1000 мг и ситаглиптина в дозе 50 мг. В одном из исследований оценивалась эффективность начальной терапии пациентов с СД 2 типа фиксированной комбинацией «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» два раза в день по сравнению с эффективностью монотерапии метформином 1000 мг два раза в день. К 18-й неделе уровень HbA1c снизился на 2,4 и 1,8% соответственно. При этом, чем выше был исходный показатель гликированного гемоглобина, тем более значимым было его снижение. В группе «метформин + ситаглиптин» ( $n = 559$ ) целевого уровня HbA1c < 7,0% достигли 51% пациентов, в группе «метформин» ( $n = 564$ ) – 34% ( $p < 0,001$ ).

Количество нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, диареи, боли в животе было достоверно меньше в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой метформина ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о лучшей переносимости первой.

Преимущество начальной терапии фиксированными комбинациями «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» и «метформин 500 мг + ситаглиптин 50 мг» два раза в день перед монотерапией метформином в дозах

1000 и 500 мг два раза в день и ситаглиптином в дозе 100 мг/сут в снижении уровня гликированного гемоглобина подтверждено результатами 24-недельного исследования. Наиболее эффективное уменьшение значений HbA1c отмечалось в группах «метформин 1000 мг + ситаглиптин 50 мг» и «метформин 500 мг + ситаглиптин 50 мг» (-2,9, -2,1%). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении уровня глюкозы плазмы натощак (-7,1%) и постпрандиальной гликемии (-11,6%).

Подводя итог, профессор А.М. Мкртумян сформулировал следующие выводы:

- комбинированная терапия с метформином должна быть назначена как можно раньше при недостижении пациентом компенсации на монотерапии или уже на старте лечения при исходно высоких показателях HbA1c (> 7,6%);
- ранняя интенсивная комбинированная терапия может компенсировать патофизиологические изменения, вызванные гипергликемией, и является патофизиологически обоснованной;
- доказательства долгосрочных улучшений макрососудистых исходов ограничены;
- раннее назначение препарата Велметия (ситаглиптин + метформин) приводит к снижению гликированного гемоглобина у большого числа пациентов и длительному сохранению эффекта. 🌐