



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Ситаглиптин – безопасное и эффективное лечение сахарного диабета

С.В. Подачина, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Для цитирования: Подачина С.В. Ситаглиптин – безопасное и эффективное лечение сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 18–21.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-18-21

К инновационным методам лечения сахарного диабета 2 типа, несомненно, следует отнести препараты инкретинового ряда, в частности ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Первым представителем ингибиторов дипептидилпептидазы 4 стал ситаглиптин. Ситаглиптин обладает уникальными для данного класса препаратов фармакокинетическими характеристиками. Его эффективность и безопасность в виде моно- и комбинированной терапии были подтверждены в ряде плацебоконтролируемых исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к тяжелым осложнениям и смерти [1]. Прежде всего он ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском [1, 2]. Так, у пациентов с СД вероятность развития инсульта повышается в три раза, инфаркта миокарда – в пять раз. Сахарный диабет ухудшает течение заболеваний почек, периферических сосудов, суставов. Кроме того, на его фоне повышается риск гнойных осложнений. Сахарный диабет 2 типа относится к гетерогенным заболеваниям с множеством патогенетических механизмов. Его развитие может

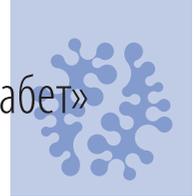
быть обусловлено как генетически, так и образом жизни, средовыми факторами, стрессом. Известно, что гомеостаз глюкозы контролируется рядом механизмов, в первую очередь β -клетками поджелудочной железы. Не менее важная роль в этом процессе отводится чувствительности к инсулину клеток периферических тканей (печени, мышц, жировой ткани), а также к глюкагону клеток печени. Не случайно дисфункция β -клеток, инсулинорезистентность, гиперглюкагонемия признаны основными патогенетическими звеньями СД 2 типа. Согласно современным данным, к таковым относятся

и повышение абсорбции глюкозы почками, и резистентность к инсулину клеток головного мозга [3, 4].

Методы лечения СД 2 типа основываются на данных, полученных при изучении механизмов развития гипергликемии. Необходимо отметить, что в настоящее время некоторые подходы к терапии пересматриваются с учетом их влияния на осложнения сахарного диабета, функцию β -клеток, инсулинорезистентность [5].

В течение длительного периода времени для лечения пациентов с СД 2 типа применяли препараты только двух классов – бигуаниды и производные сульфонилмочевины. Все они обладают хорошим сахароснижающим эффектом. Однако с течением времени многим больным требуется интенсификация терапии в связи с прогрессированием СД, что в свою очередь увеличивает риск развития нежелательных реакций, таких как лактатацидоз, гипогликемия.

В 2006 г. появился новый инновационный класс сахароснижающих препаратов – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). ДПП-4 – фермент, осуществляющий гидролиз инкретинов в крови [5].



Гормоны семейства инкретинов синтезируются клетками тонкой кишки. Уровень инкретинов в крови повышается в ответ на прием пищи.

Согласно полученным данным, инкретины являются частью системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы в крови они способствуют увеличению синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, связанных с циклическим аденозинмонофосфатом [6, 7]. С сахароснижающим эффектом прежде всего ассоциируются такие гормоны тонкой кишки, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид. ГПП-1 также способствует подавлению секреции глюкагона альфа-клетками островков Лангерганса. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью. Как следствие, уровень глюкозы в крови снижается [8].

Дипептидилпептидаза 4 – фермент, который, расщепляя инкретины в крови, инактивирует ГПП-1. Ингибирование ДПП-4 позволяет продлить время жизни ГПП-1 и усилить его метаболические эффекты.

Таким образом, механизм действия ингибиторов ДПП-4 основан на повышении активности инкретинов – ГПП-1.

Ситаглиптин – первый препарат из группы ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). Ситаглиптин ингибирует ДПП-4 на 91,7% [8].

На сегодняшний день ситаглиптин является наиболее изученным препаратом группы глиптинов. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

Терапия ингибиторами ДПП-4 характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности. В частности, ингибиторы ДПП-4 ассоциируются с хорошей переносимостью, низким риском гипогликемических состояний, нейтральным влиянием на массу тела.

Низкий риск гипогликемий обусловлен особенностями механизма действия ингибиторов ДПП-4. Как отмечалось ранее, ингибирование ДПП-4 способствует повышению уровня инкретинов в крови. Инкретины в свою очередь стимулируют функцию β -клеток.

Стимуляция секреции инсулина препаратами данной группы носит глюкозозависимый характер, то есть чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше инсулинемия. Стимуляция β -клеток прекращается по достижении нормогликемии.

В многочисленных исследованиях ситаглиптин продемонстрировал эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами.

В 2009 г. J.A. Davidson провел плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с участием 530 пациентов с СД 2 типа, у которых уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьировался от 7,5 до 11,0%. В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность ситаглиптина в виде

монотерапии. Через 12 недель лечения уровень HbA1c в среднем снизился на 0,65%, 18 недель – на 0,84%, 24 недели – на 0,85%, 30 недель – на 1,0%, 52 недели – на 0,67% [9]. Кроме того, отмечалось уменьшение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии – в среднем на 1,7 и 3,1 ммоль/л. На фоне проводившегося лечения не наблюдалось повышения массы тела и существенного повышения частоты гипогликемических состояний. По окончании исследования в группе ситаглиптина целевых значений HbA1c достигло большее число пациентов, чем в группе плацебо.

N. Barzilai и соавт. изучали эффективность и безопасность ситаглиптина у пожилых пациентов с СД 2 типа (средний возраст – 72 года). Согласно результатам исследования, ситаглиптин способствовал снижению HbA1c на 0,7%. При этом частота нежелательных реакций в группах ситаглиптина и плацебо была сопоставимой [10, 11].

Лучшие результаты в достижении контроля гликемии и снижении побочных эффектов получены при комбинировании ситаглиптина и метформина.

M.A. Nauck и соавт. сравнили два режима комбинированной терапии – «ситаглиптин + метформин» и «глипизид + метформин». Через 52 недели в обеих группах уровень HbA1c снизился на 0,67%, однако количество пациентов, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии, было в несколько раз выше в группе глипизида – 32 против 5% соответственно ($p < 0,001$) [12].

В исследовании, проведенном S.S. Kim, эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина сравнивали с эффективностью и безопасностью глимепирида. В него было рандомизировано 292 пациента с СД 2 типа. После 30 недель лечения отмечено превосходство комбинации ситаглиптина и метформина над глимепиридом в отношении снижения уровня HbA1c – 1,49 против 0,71% соответственно.

У получавших комбинированную терапию цель лечения была достигнута в 82,2% случаев.

Низкий риск гипогликемий обусловлен механизмом действия ингибиторов ДПП-4. Подавление ДПП-4 способствует повышению уровня инкретинов в крови. Инкретины в свою очередь стимулируют функцию β -клеток. Чем выше уровень глюкозы в крови, тем выше инсулинемия. Стимуляция β -клеток прекращается по достижении нормогликемии

Эндокринология



По результатам исследования сделан следующий вывод: применение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина в качестве первоначальной терапии обеспечивает лучший гликемический контроль и лучшее снижение массы тела при более низкой частоте гипогликемий [13].

В 2008 г. после отзыва с фармацевтического рынка росиглитазона в связи с получением данных о развитии на фоне такой терапии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США обязало производителей препаратов проводить клинические исследования их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности. При этом для сахароснижающих препаратов необходимо оценивать влияние на макрососудистые осложнения.

Согласно данным метаанализа 70 рандомизированных исследований, включавших почти 42 000 пациентов, терапия ингибиторами ДПП-4 более 24 недель приводила к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда, и общей смертности у пациентов с СД 2 типа [14]. Кроме того, в ряде работ помимо умеренного сахароснижающего эффекта отмечено плейотропное действие ингибиторов ДПП-4. В частности, препараты положительно влияли на липидный спектр [15], артериальное давление [16], эндотелий сосудистой стенки и миокард. На фоне приема ингибиторов ДПП-4 снижение риска инфаркта миокарда оказалось более значимым, чем на фоне модификации таких известных факторов риска, как уровень HbA1c, липидный профиль, артериальное давление.

Следует подчеркнуть, что в метаанализ вошли исследования, в которых изучали ингибиторы ДПП-4. В целом все ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности.

В ряде работ помимо умеренного сахароснижающего эффекта отмечено плейотропное действие ингибиторов ДПП-4. В частности, препараты положительно влияли на липидный спектр, артериальное давление, эндотелий сосудистой стенки и миокард

Однако в исследовании SAVOR-TIMI 53 было зафиксировано повышение риска такого неблагоприятного события, как госпитализация по поводу сердечной недостаточности [17].

В этой связи особый интерес представляют результаты исследования TECOS [18]. Это двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. В нем принял участие 14 671 пациент с СД 2 типа. К уже проводившейся терапии СД был добавлен ситаглиптин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность лечения составила три года. Исходный уровень HbA1c – от 6,5 до 8,0%. Все пациенты страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Необходимо отметить, что терапию назначали с учетом скорости клубочковой фильтрации.

В качестве первичной комбинированной сердечно-сосудистой точки выбрано время до наступления сердечно-сосудистого события – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события. Частота развития указанных событий у принимавших ситаглиптин и плацебо была сопоставимой – 11,4% (4,06/100 пациенто-лет) и 11,6% (4,17/100 пациенто-лет).

При оценке времени до наступления вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события) группы также не раз-

личались. Частота развития данных событий в группе ситаглиптина и плацебо составила 10,2% (3,58/100 пациенто-лет) и 10,2% (3,62/100 пациенто-лет) соответственно.

Кроме того, терапия ситаглиптином не увеличила общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании TECOS частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности в группах ситаглиптина и плацебо оказалась сопоставимой.

Таким образом, в исследовании еще раз был продемонстрирован сахароснижающий эффект ситаглиптина как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии [18, 19].

В заключение следует отметить, что создание ситаглиптина, так же как других препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, является большим достижением в области диабетологии за последние годы. Ситаглиптин имеет обширную доказательную базу, большой клинический опыт применения. К его преимуществам следует отнести глюкозозависимый механизм действия, высокую эффективность и безопасность, наличие плейотропных эффектов, возможность использования как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Кроме того, ситаглиптин не имеет ограничений по применению у пациентов с патологией печени и почек. Поэтому он заслуженно может занять ведущие позиции среди препаратов, используемых при СД 2 типа. ❁



Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й вып. М., 2017.
2. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Морозова И.А. Эффективность и безопасность ситаглиптина: доказательная база для клинического применения и перспективы // Поликлиника. 2015. № 1–2. С. 63–70.
3. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // Сахарный диабет. 2006. № 2. С. 34–41.
4. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «ДИА-ДА» // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 57–60.
5. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. № 3. Suppl. P. S38–48.
6. Inzucchi S.E., Matthews D.R., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes Position Statement Writing Group. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 8. P. e128–129.
7. Rosenstock J., Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 2. P. 98–107.
8. Tatosian D.A., Guo Y., Schaeffer A.K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin // Diabetes Ther. 2013. Vol. 4. № 2. P. 431–442.
9. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // Cleve. Clin. J. Med. 2009. Vol. 76. Suppl. 5. P. S28–38.
10. 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.
11. Shankar R., Engel S., Xu L. et al. Sitagliptin provides similar glycemic improvement with less hypoglycemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulfonylurea // Diabetes. 2012. Vol. 61. P. A278.
12. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
13. Kim S.S., Kim I.J., Lee K.J. et al. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: a multicenter randomized double-blind study // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. № 4. P. 412–422.
14. Monami M., Ahrén B., Dicembrini I. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 2. P. 112–120.
15. Horton E.S., Silberman C., Davis K.L. et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 8. P. 1759–1765.
16. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M. et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2010. Vol. 3. № 2. P. 195–201.
17. Фадеев В.В. Проблемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Роль ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа – ситаглиптина // Эффективная фармакотерапия. 2013. Спецвыпуск 1. С. 32–37.
18. Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082) (TECOS) // clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00790205.
19. Аметов А.С., Камынина Л.Л. TECOS – новое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 38–49.

Sitagliptin – Safe and Effective Treatment of Diabetes

S.V. Podachina, PhD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

To the innovative methods of type 2 diabetes treatment, of course, it should be included the preparations of the incretin series, in particular dipeptidyl peptidase inhibitors 4. Sitagliptin became the first representative of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

Sitagliptin has unique pharmacokinetic characteristics for this class of drugs. Its efficacy and safety in the form of mono- and combination therapy has been confirmed in a number of placebo-controlled studies.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin

Эндокринология