

Г.Р. ГАЛСТЯН,  
д.м.н.,

М.В. ШЕСТАКОВА,  
д.м.н., профессор  
Эндокринологический  
научный центр  
Росмедтехнологий

# Ингибиторы ДПП-4: перспектива лечения больных сахарным диабетом типа 2

*Бета-клетки панкреатических островков играют центральную роль в патогенезе диабета 1 и 2 типов. В то время как диабет 1 типа развивается вследствие абсолютного дефицита инсулина из-за аутоиммунной деструкции инсулинпродуцирующих бета-клеток, диабет 2 типа вызван резистентностью мышц и жировой ткани к действию инсулина.*

**У** величенную потребность в инсулине, вызванную резистентностью периферических тканей, организм компенсирует гиперсекрецией бета-клеток и увеличением их массы, однако, когда секреторная способность становится недостаточной вследствие снижения функции и массы бета-клеток, развивается гипергликемия. Причины прогрессирующей потери бета-клеток при диабете 2 типа недостаточно ясны, но установлено, что в этом процес-

се важную роль играет окислительный стресс вследствие утраты механизмов антиоксидантной защиты в результате глюкозной и жировой токсичности. В настоящее время установлено, что ранняя относительная функциональная недостаточность бета-клеток поджелудочной железы развивается еще до появления клинических симптомов сахарного диабета 2 типа. Несмотря на наличие множества лекарственных препаратов для терапии СД типа 2, полноценный контроль метаболических нарушений и сохранение функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы остается недостижимой целью лечения. К счастью, последние исследования свидетельствуют о том, что масса бета-клеток обладает определенной пластичностью, что дает возможность воздействовать на прогрессирование дисфункции бета-клеток и на течение диабета 2 типа в целом. Масса бета-клеток

является важнейшим фактором, определяющим количество инсулина, которое может вырабатывать организм. Открытия последних лет изменили наши взгляды на то, как регулируется масса бета-клеток в норме и патологии.

Первое упоминание об участии неких факторов, секретируемых желудочно-кишечным трактом, в регуляции эндокринной секреторной активности относятся к 1906 г. В последующем эти факторы стали называть инкретинами. Взаимосвязь между гастроинтестинальным трактом и эндокринным отделом поджелудочной железы была подтверждена лишь в 1960 г., когда стало возможным определение инсулина в плазме. Исследования секреторного ответа поджелудочной железы путем проведения перорального или внутривенного теста с нагрузкой глюкозой показали, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы. Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с  $\beta$ -клеткой островков Лангерганса, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина (1). В последующем были выделены два пептида, имеющих непосредственное отношение к инкреторному эффекту, получившие следующие названия: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоно-подобный пептид-1 (ГПП-1). Оба пептида выделяются в ответ на пищевую нагрузку и потенцируют глюкозозависимый

**В ходе клинических исследований получены данные об эффективности и безопасности ситаглиптина (Янувия), ингибитора ДПП-4. Следует отметить, что действие инкретиннов обладает глюкозозависимым влиянием в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками и глюкагона  $\alpha$ -клетками. Это означает, что стимуляция высвобождения инсулина из  $\beta$ -клетки и ингибирование высвобождения глюкагона  $\alpha$ -клетками происходит только в условиях гипергликемии и прекращается при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при использовании инкретин-миметиков, его аналогов и ингибиторов ДПП-IV минимальный.**

инсулиновый секреторный ответ. В последующем было показано, что ГПП-1 обладает не только биологической активностью в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками, но и в определенной степени обуславливает трофическое воздействие, благодаря которому осуществляет их воспроизводство.

ГИП секретируется в виде одной биологически активной формы К-клетками, находящимися преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тонкого кишечника) в ответ на пероральный прием углеводов и жиров. ГПП-1, ГПП-2 вырабатываются L-клетками эндокринной части преимущественно дистального отдела кишечника. ГПП-1 экспрессируется также  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, нейронами определенных отделов головного мозга (гипоталамус, гипофиз, ретикулярное ядро). Несмотря на дистальную локализацию L-клеток в желудочноинтестинальном тракте, высвобождение ГПП-1 в циркулирующий кровоток осуществляется в течение нескольких минут от момента приема пищи, что свидетельствует о наличии не прямой нейроэндокринной регуляции секреторного ответа, а не непосредственного влияния нутриентов на L-клетки дистального отдела тонкого кишечника.

Концентрация ГПП-1 и ГИП в плазме в состоянии натощак крайне низки, в то время как после еды их концентрация в крови значительно повышается. Секреция ГПП-1 в течение дня коррелирует с высвобождением инсулина (4). Действие ГПП-1 является исключительно глюкозозависимым, то есть определяется концентрацией глюкозы. Минимальным пороговым значением гликемии, при котором отсутствует действие ГПП-1 на секрецию инсулина, являются значения около 4,5 ммоль/л. Это означает, что воздействие ГПП-1 на секрецию инсулина не сопряжено с риском развития гипогликемического состояния, поскольку при значениях гликемии, близких к нормальным значениям, оно прекращается. На-

ряду с непосредственным влиянием на секрецию инсулина, ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена инсулина и все этапы биосинтеза инсулина, обеспечивая, таким образом, восполнение запасов инсулина в процессе секреции, когда происходит истощение его запасов (5). ГПП-1 обладает ингибиторным влиянием в отношении секреции глюкагона. Этот эффект инкретина скорее всего опосредован повышением секреции инсулина и соматостатина. При этом следует также учесть прямое воздействие ГПП-1 на секреторную функцию  $\alpha$ -клеток, на которых обнаружены рецепторы к ГПП-1. Это влияние ГПП-1 на секрецию глюкагона имеет большое значение в регуляции углеводного обмена. Важно отметить, что ингибирование секреции глюкагона также является глюкозозависимым. Это означает, что назначение ГПП-1 не влияет на контринсулярный ответ  $\alpha$ -клеток во время гипогликемии (7).

ГПП-1 оказывает ингибиторное воздействие на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта, особенно это касается времени опорожнения желудка (8). Физиологическая роль ГПП-1 в данном случае сводится к адаптации абсорбционной способности кишечника в отношении продвижения пищевых масс и соответствия этому секреторной активности желудочно-кишечного тракта. В патологических условиях, как имеет место при сахарном диабете, замедление опорожнения желудка представляет интерес с точки зрения замедления постпрандиальных колебаний уровня гликемии.

Другим важным свойством ГПП-1 является влияние на снижение потребления пищи за счет более быстрого достижения чувства насыщения. Здесь задействованы центральные механизмы действия глюкагоноподобного пептида 1. У здоровых лиц внутривенное назначение ГПП-1 приводило к повышенному чувству насыщения и снижению потребления пищевых продуктов (9). Подобный эффект

наблюдался и у лиц с избыточным весом и сахарным диабетом (10, 11).

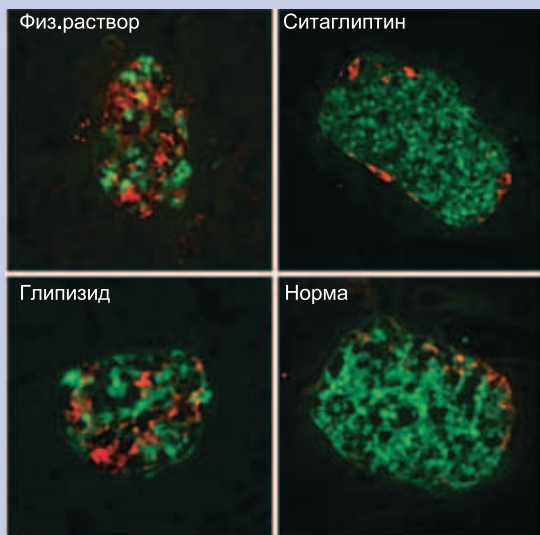
ГПП-1 и ГИП подвергаются деградации ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), экспрессируемого в эндотелиальных клетках капилляров. Ингибирование фермента ДПП-4 является новой терапевтической тактикой в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, связанной с усилением эффектов инкретиннов.

### ТРОФИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ГПП-1 НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Назначение ГПП-1 в течение длительного периода времени экспериментальным животным с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе приводило к увеличению массы  $\beta$ -клеток (12).

Исходная комбинированная терапия Янувией и метформином приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или Янувией как через год, так и через 2 года после лечения.

ГПП-1 способствует репликации  $\beta$ -клеток у мышей и стимулирует синтез ДНК *in vitro*. Он также способствует дифференцировке клеток эпителия протоков поджелудочной железы, являющихся предшественниками  $\beta$ -клеток. Недавние исследования показали замедление апоптоза под влиянием ГПП-1 в отношении выделенной свежей культуры  $\beta$ -клеток человека *in vitro* (13). Имеющиеся данные позволяют рассматривать использование ГПП-1 в перспективе как потенциально возможный вариант сохранения функции  $\beta$ -клеток у больных СД 2 типа. ➡



**Зеленый:** Инсулин-секретирующие бета-клетки  
**Красный:** Глюкагон-секретирующие альфа-клетки

Mu J. et al., Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes Diabetes 55: 1695-1704, 2006

**Рисунок 1. Ситаглиптин восстанавливает бета-клетки островков в исследованиях *in vivo***

## ИНКРЕТИНЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Изучению секреторной активности инкретинных гормонов посвящены многочисленные исследования. Показано, что уровень ГИП у больных СД находится в пределах нормальных значений как натощак, так и после приема пищи, но при этом у больных СД типа 2 имеет место снижение ответа на ГИП. Уровень ГПП-1 плазмы снижен как у пациентов с СД, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с когортой обследованных, не имеющих нарушений углеводного обмена (14).

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных исследований о состоянии секреторной функции инкретинных гормонов у больных СД типа 2, можно заключить, что у лиц с нарушением углеводного обмена имеет место снижение секреции ГПП-1 при со-

храненной секреции и нарушенном ответе на ГИП; ГПП-1 оказывает глюкозозависимое подавляющее влияние на секрецию глюкагона в ответ на прием пищи.

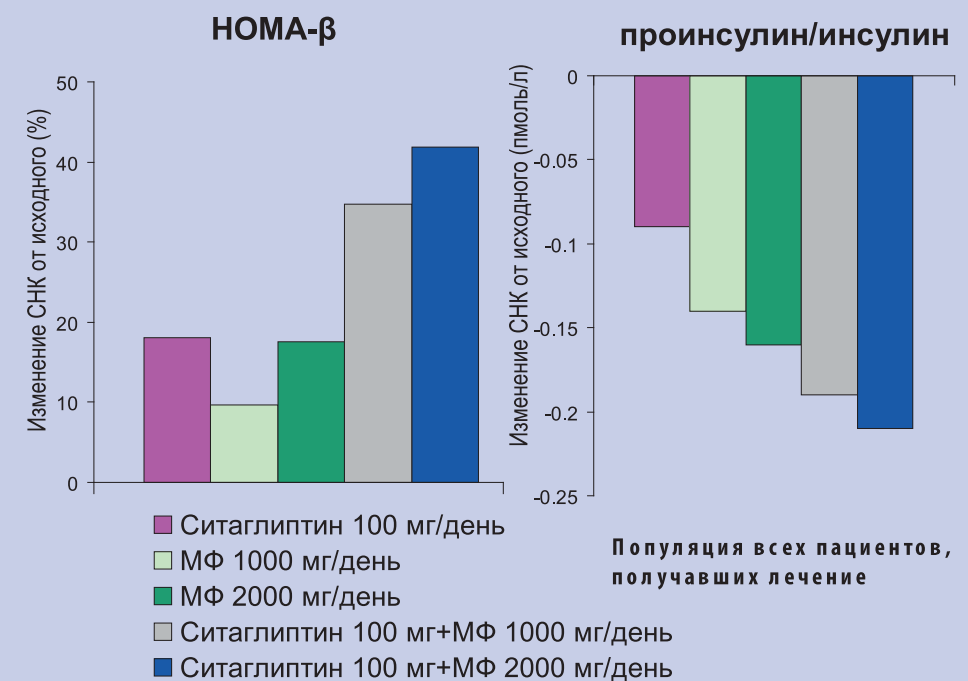
## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СД ТИПА 2

Наличие у ГПП-1 глюкорегуляторных свойств, включающих глюкозозависимое усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками, глюкозозависимое угнетение секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и снижение потребления пищи за счет повышения чувства насыщения после еды, позволяет рассматривать данное направление медикаментозной терапии СД типа 2 как наиболее перспективное. Следует подчеркнуть, что даже при условии жесткого контроля гликемии отсутствует опасность развития тяжелых гипогликемий, учитывая тот факт, что необходимым условием стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками является наличие минимального уровня глюкозы (не менее 4,5 ммоль/л). И, наконец, можно предположить, что благодаря трофическому влиянию ГПП-1 в отношении  $\beta$ -клеток, ингибирование ДПП-4 может предотвратить прогрессирующее снижение их активности, а значит прогрессирования заболевания.

ГПП-1 как пептид не может быть назначен перорально, поскольку немедленно подвергается денатурации желудочным соком. При подкожном или внутривенном назначении ГПП-1 подвергается быстрой деградации ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-4). В связи с этим в настоящее время разработаны два основных направления возмещения утраченной или сниженной секреции ГПП-1 у больных СД:

- 1) использование ингибиторов ДПП-4;
- 2) применение миметиков или аналогов ГПП-1, резистентных к воздействию ДПП-4.

В ходе клинических исследований получены данные об эффективности и безопасности как препаратов, относящихся к ингибиторам



Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

**Рисунок 2. Изменение маркеров функции  $\beta$ -клеток у пациентов, получавших различные виды стартовой терапии через 2 года исследования**

НОВЫЙ  
ПРЕПАРАТ

# ЯНУВИЯ®† 100 мг 1 раз в день

## Усиливает эффекты инкретинов.

## Улучшает физиологический контроль

ЯНУВИЯ является первым ингибитором ДПП-4 – представителем нового класса пероральных препаратов, который обеспечивал устойчивый контроль уровня глюкозы в клинических исследованиях

- Значительное снижение уровня  $HbA_{1c}$  в клинических исследованиях благодаря уникальному физиологическому механизму действия<sup>1-4</sup>
- Глюкозозависимый контроль в течение суток<sup>1</sup>
- Отсутствие увеличения массы тела и низкая частота гипогликемии<sup>3</sup>
- В целом хорошая переносимость<sup>1</sup>

Назначайте ЯНУВИЮ как для начальной монотерапии, так и в комбинации с метформинном или глитазоном

Перед началом терапии, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату.

#### Список литературы

1. Worldwide Product Circular, Merck & Co., Inc., 2006. 2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638–2643. 3. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the 024 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to 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;9:194–205. 4. Aschner P, Kirpnes MS, Luncford JK, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632–2637.



†ЯНУВИЯ® – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Офис в Москве: 121059, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76  
Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены.  
02-09-JAN-2008-RUCB-015 (W-1232206)-JA

#### СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ®

##### Фармакотерапевтическая группа

ЯНУВИЯ (ситаглиптин, MSD) является активным при пероральном приеме, высокоселективным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

##### Показания к применению

###### Монотерапия

Препарат ЯНУВИЯ показан как дополнение к диете и физической нагрузке для улучшения контроля над гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

###### Комбинированная терапия

Препарат ЯНУВИЯ также показан пациентам с сахарным диабетом 2-го типа для улучшения контроля над гликемией в комбинации с метформинном или агонистами PPAR $\gamma$  (например, тиазолидиндионом), когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией перечисленными средствами не приводят к адекватному контролю над гликемией.

##### Способ применения и дозы

Рекомендуемая дозировка препарата ЯНУВИЯ составляет 100 мг один раз в сутки в качестве монотерапии либо в комбинации с метформинном или агонистом PPAR $\gamma$  (например, тиазолидиндионом).

ЯНУВИЯ может приниматься независимо от приема пищи.

##### Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы крови  $\leq 1,7$  мг/дл у мужчин,  $\leq 1,5$  мг/дл у женщин) коррекции дозировки препарата ЯНУВИЯ не требуется.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин, но  $< 50$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы  $> 1,7$  мг/дл, но  $\leq 3$  мг/дл у мужчин,  $> 1,5$  мг/дл, но  $\leq 2,5$  мг/дл у женщин) доза препарата ЯНУВИЯ составляет 50 мг один раз в сутки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин, приблизительно соответствующий уровню креатинина плазмы  $> 3$  мг/дл у мужчин,  $> 2,5$  мг/дл у женщин), а также с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в гемодиализе, доза препарата ЯНУВИЯ составляет 25 мг один раз в сутки. Препарат ЯНУВИЯ может применяться вне зависимости от расписания процедуры гемодиализа.

##### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность, период грудного вскармливания;
- сахарный диабет 1-го типа;
- диабетический кетоацидоз.

Данных об использовании препарата ЯНУВИЯ в педиатрической практике у пациентов моложе 18 лет нет. Таким образом, использование препарата ЯНУВИЯ у данной категории пациентов не рекомендуется.

##### С осторожностью

Почечная недостаточность. Коррекция дозировки препарата ЯНУВИЯ требуется у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией почечной патологии, нуждающихся в гемодиализе (см. способ применения и дозы).

##### Особые указания

###### Гипогликемия

В клинических исследованиях препарата ЯНУВИЯ в качестве монотерапии или как части комбинированной терапии с метформинном или глитазоном частота развития гипогликемии при использовании препарата ЯНУВИЯ была сходной с частотой развития гипогликемии при использовании глитазона.

###### Применение у лиц пожилого возраста

Не требуется коррекция дозировки у пожилых пациентов.

##### Почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозировки у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией патологии почек, нуждающихся в диализе.

##### Применение при беременности и в период лактации

Не проводилось контролируемых исследований препарата ЯНУВИЯ у беременных, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных женщин. Препарат ЯНУВИЯ, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Отсутствуют данные об экскреции ситаглиптина с молоком. Следовательно, препарат ЯНУВИЯ не должен назначаться в период лактации.

##### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глимбурида, симвастина, варфарина, пероральных контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует СР-изоэнзимы СYP3A4, C2C8 или C2C9. Исходя из данных, полученных *in vitro*, ситаглиптин, вероятно, не ингибирует и СYP2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, а также не ингибирует СУР3A4.

Пациенты, получающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни препарата ЯНУВИЯ при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и  $C_{max}$  препарата ЯНУВИЯ на 29 и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг препара-

та ЯНУВИЯ и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми.

Не рекомендуется изменение дозы препарата ЯНУВИЯ при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N = 858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N = 83, приблизительно половина из которых выводятся почками) не выявил какого-либо клинически значимого влияния этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

##### Побочное действие

Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо.

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях, три из которых длились 24 недели и одно – 18 недель, 1082 пациентов получали лечение препаратом ЯНУВИЯ 100 мг в день и 778 пациентов получали плацебо. (Два из этих исследований также включали пациентов, получавших лечение ЯНУВИЯ 200 мг в день – дозу, в 2 раза большую, чем рекомендованная.) В этих исследованиях не было отмечено побочных реакций, связанных с приемом препарата ЯНУВИЯ, с частотой встречаемости  $\geq 1\%$ .

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ, была сходна с таковой при приеме плацебо (ЯНУВИЯ 100 мг – 1,2%, ЯНУВИЯ 200 мг – 0,9%, плацебо – 0,9%).

Частота встречаемости некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата ЯНУВИЯ в обеих дозировках была схожа с таковой при приеме плацебо, за исключением более частой тошноты при приеме препарата ЯНУВИЯ в дозе 200 мг в сутки: боль в животе (ЯНУВИЯ 100 мг – 2,3%, ЯНУВИЯ 200 мг – 1,3%, плацебо – 2,1%), тошнота (1,4%, 2,9%, 0,6% соответственно), рвота (0,8%, 0,7%, 0,9% соответственно), диарея (3,0%, 2,6%, 2,3% соответственно).

##### Изменения лабораторных показателей

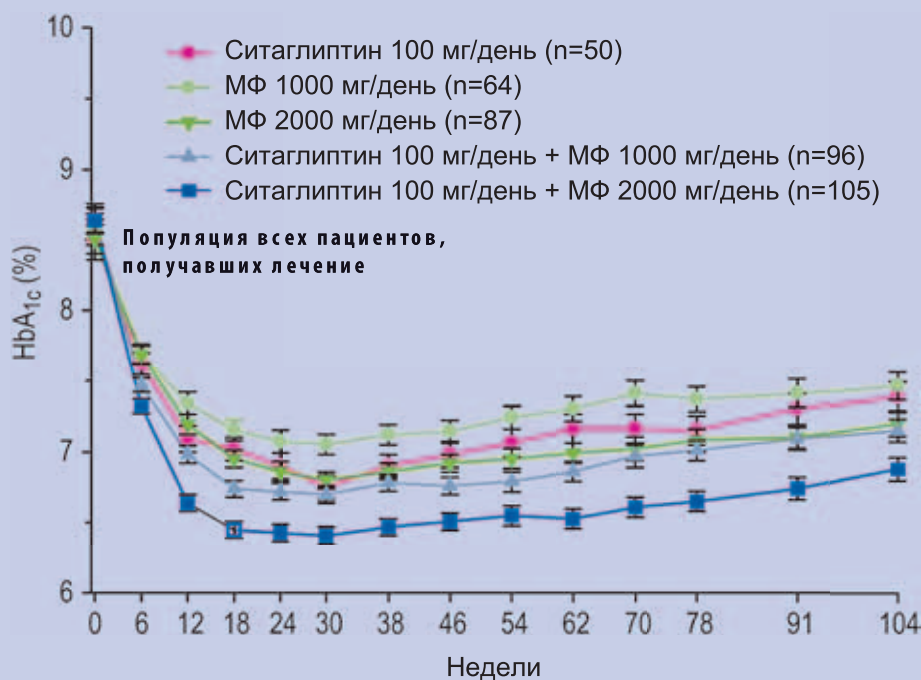
Анализ клинических исследований препарата показал небольшое увеличение мочевой кислоты (приблизительно на 0,2 мг/дл по сравнению с плацебо, средний уровень 5–5,5 мг/дл у пациентов, получавших препарат ЯНУВИЯ в дозе 100 и 200 мг в сутки. Случаев развития подагры зарегистрировано не было. Перечисленные изменения лабораторных показателей не считаются клинически значимыми.

За время лечения препаратом ЯНУВИЯ не отмечалось клинически значимых изменений жизненных показателей и ЭКГ (включая интервал Q-Tc).

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

1 раз в день  
**Янuvia®**  
(ситаглиптин, MSD)

Усиливает эффекты инкретинов.  
Улучшает физиологический контроль.



Williams-Herman D et al. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.

**Рисунок 3. Снижение среднего уровня HbA1c у пациентов, получавших различные виды моно- и комбинированной терапии на протяжении 2-х лет исследования**

ДПП-4 – ситаглиптин (Янувия), так и инкретин-миметиков и аналогов ГПП-1 (экзенатид, лираглутид). Следует отметить, что действие инкретинов обладает глюкозозависимым влиянием в отношении секреции инсулина  $\beta$ -клетками и глюкагона  $\alpha$ -клетками. Это означает, что стимуляция высвобождения инсулина из  $\beta$ -клетки и ингибирование высвобождения глюкагона  $\alpha$ -клетками происходит только в условиях гипергликемии и прекращается при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при ис-

пользовании инкретин-миметиков, его аналогов и ингибиторов ДПП-4 минимальный.

#### **ВЛИЯНИЕ СИТАГЛИПТИНА НА МАССУ И ФУНКЦИЮ $\beta$ -КЛЕТОК В ИССЛЕДОВАНИЯХ *IN VITRO* И *IN VIVO***

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что ситаглиптин обладает протективным влиянием в отношении культуры  $\beta$ -клеток, достигаемым путем снижения степени развития апоптоза и потенцирования пролиферации новых  $\beta$ -клеток (17, 18, 20).

Так, было проведено исследование селективного ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина), аналогичного ситаглиптину по влиянию на уровень гликемии, а также функцию и массу  $\beta$ -клеток у мышей со стрептозацин-индуцированным диабетом. В этом исследовании было показано снижение показателей гликемии под влиянием ингибитора ДПП-4 у экспериментальных животных. Нормализация показателей гликемии была связана с дозозависимым увеличением массы  $\beta$ -клеток, увеличением соотношения инсулинсекретирующих  $\beta$ -клеток к общему числу  $\beta$ -клеток и восстановлением нормальной архитектуры островков Лангерганса.

Терапевтический потенциал ингибиторов ДПП-4 оценивали в сравнении с препаратом, стимулирующим высвобождение инсулина, глипизидом, на той же биологической модели. Глипизид – препарат группы производных сульфонилмочевины, назначаемый в медицинской практике для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании глипизид был одинаково эффективен в сравнении с ситаглиптином в отношении снижения уровня глюкозы у мышей со стрептозацин-индуцированным диабетом, но постепенно эффективность глипизид снижалась. При длительном использовании наблюдалось снижение эффективности препарата сульфонилмочевины в результате постепенного уменьшения и истощения инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток. В экспериментах на изолированных клеточных культурах было показано, что ситаглиптин был эффективен в отношении восстановления массы и инсулин-секретирующей способности  $\beta$ -клеток.

#### **КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ И УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ $\beta$ -КЛЕТОК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЯНУВИИ В СТАРТОВОЙ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

Исходная комбинированная терапия Янувией и метформином

**Широкий спектр разнонаправленных действий и трофическое влияние ингибиторов ДПП-4 (Янувия) в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы представляет интерес в отношении исследования возможности их использования у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким риском развития СД типа 2.**

приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или Янувией как через год, так и через 2 года после лечения. Исследование началось с 24-недельной плацебо контролируемой фазы ( $n = 1,091$ ), затем следовал 30-недельный период с двойным заслеплением и активным контролем ( $n = 762$ ). Средний уровень HbA1c в обеих группах составил 8,8 и 8,7%, соответственно. 587 пациентов продолжили участие в исследовании в течение 2 лет.

По результатам исследований, стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином приводит к значимому улучшению показателей функции бета-клеток и концентрации глюкозы в крови, по сравнению с монотерапией метформином или ситаглиптином как через год, так и через 2 года после лечения.

Для оценки функции бета-клеток в случайной выборке пациентов проводили постпрандиальный тест с частым забором образцов крови исходно и на 54 неделе ( $n = 203$ ) и/или на 104 неделе ( $n = 125$ ). Пациенты принимали стандарт-

ную пищевую нагрузку, а затем сдавали кровь в различные моменты времени по отношению к началу приема пищи. Как через год, так и через 2 года у пациентов, принимавших ЯНУВИЮ и метформин, отмечалось выраженное улучшение функции бета-клеток, измеряемой индексом НОМА- $\beta$  и соотношения проинсулин/инсулин.

Для оценки сахароснижающего действия комбинации определялось изменение уровня HbA1c, по сравнению с исходным значением через год и через 2 года. Среднее снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением у пациентов, принимавших ситаглиптин 50 мг в комбинации с метформином 1000 мг два раза в сутки, составило 1,8% (через год,  $n = 153$ ) и 1,7% (через 2 года,  $n = 105$ ).

Между группой терапии ситаглиптином/метформином и группой сравнения не было выявлено различий по суммарной частоте нежелательных явлений (7,3% против 7,3%), тяжелых нежелательных явлений (0,5% против 0,8%) и прекращения приема лекарственных препаратов из-за нежелательных явлений (3,4% против 4,0%).


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГПП-1 и ГИП являются инкреторными гормонами, обладающими широким спектром действий в отношении регуляции углеводного обмена.

Секреция ГПП-1 и ГИП активируется в ответ на прием пищи, что способствует усилению секреции инсулина.

Наличие зависимости действия инкретинов на секреторный ответ  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток и уровня гликемии определяет низкий риск развития гипогликемических состояний и сохранение контринсулярной функции организма.

Данные клинических исследований позволяют рассматривать ингибиторы ДПП-4 как новый класс лекарственных средств, которые можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Широкий спектр разнонаправленных действий и трофическое влияние ингибиторов ДПП-4 (Янувия) в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы представляет интерес в отношении исследования возможности их использования у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким риском развития СД типа 2. 

## Литература

- Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. Arch intern Med, 1969; 124, 261-266.
- Gautier J.F., Felita S., Sobngwi E. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metabolism. 2005; 31, 233-242.
- Drucker D.J. Minireview: the glucagons-like peptides. Endocrinology, 2001; 142, 521-527.
- Orskov C., Wettergen A., Holst J. Secretion of incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scand J Gastroenterol, 1996, 31, 665-70.
- Holst J. Therapy of Type 2 diabetes mellitus based on actions of glucagons-like peptide-1. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18, 430-441.
- Fehmann H., Goke B., Goke R. Cell and molecular biology of the incretin hormones. Endocrine Rev, 1995, 16, 390-410.
- Nauk M., Heimesaat M., Behle K et al. Effects of GLP-1 on counter regulatory hormone responses. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 1239-46.
- Nauck M. et al. Inhibition of gastric emptying by physiological and pharmacological doses of exogenous GLP-1 outweighs insulinotropic effects in healthy normoglycemic volunteers. Am J Physiol, 1997, 273, E981-E988.
- Flint A., Raben A. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intakes in humans. J Clin Invest, 1998, 101, 515-520.
- Naslund E. et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagons-like peptide in obese men. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999, 23, 304-311.
- Gutzwiller J., Drewe J. et al. GLP-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol, 1999, 276, 1541-1544.
- Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 and the islet  $\beta$ -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. Endocrinology, 2003, 144, 5145-8.
- Farilla L., Bulotta A. et al. Glucagon-like peptide inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology, 2003, 141, 5149-58.
- Toft-Nielsen M. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagons-like peptide 1 in Type 2 diabetic patients. Diabetes, 2001, 86, 3717-3723.
- Nauk M., Heisematt M. Orskov C et al. Preserved incretin activity of GLP-1 but not synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest, 1993, 30, 301-307.
- Willms B., Werner J. et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid meal. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, 327-332.
- Pospisilik J. et al. DPP4 treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes (2003) 52: 741-740.
- Li Y et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. J. Biol. Chem. (2003) 278: 471-478.
- Bose A., et al. GLP-1 protects ischemic and reperfused myocardium via PI3 kinase and p42/p44 MAPK signaling pathways. Diabetes (2004) 53 (Suppl.2): A1, 2.
- Mu J. et al. Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes. Diabetes (2006) 55: 1695-1704
- Williams-Herman D., et al. Substantial Improvement in  $\beta$ -cell Function with Initial Combination Therapy of Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes after 1 Year of Treatment. Poster presentation at ADA 68th Annual Scientific Session, USA, 2008.