



# Перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4: ситаглиптин – эффективный выбор для благоприятного долгосрочного прогноза

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Перспективы терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4: ситаглиптин – эффективный выбор для благоприятного долгосрочного прогноза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-12-15

*Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) широко используются для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, так как обладают хорошим профилем безопасности без увеличения массы тела или риска гипогликемий. Наряду с гипогликемизирующим действием препараты этой группы имеют целый спектр плейотропных эффектов, что, в частности, позволяет благоприятно влиять на функцию эндотелия. Кселевия – препарат из группы ингибиторов ДПП-4, действующим веществом которого является ситаглиптин. Он может быть назначен на разных этапах терапии СД 2 типа – на старте терапии в дебюте заболевания и при ее оптимизации уже на продвинутых стадиях, в том числе в комбинации с препаратами инсулина.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, плейотропное действие, приоритетные группы назначения

**В**ыбор сахароснижающего препарата для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа оказывает мощное воздействие на течение заболевания, развитие поздних осложнений и качество жизни пациентов. Оценка места препарата в структуре терапии позволяет выявить его преимущества у разных групп пациентов и таким образом повысить эффективность и безопасность проводимого лечения. В последние годы в терапии СД 2 типа активно стали использовать новые сахароснижающие препараты, в том числе ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

## **Особенности действия ингибиторов ДПП-4 и причина повышенного интереса к этому классу препаратов со стороны врачей**

В настоящее время ингибиторы ДПП-4 широко используются для лечения СД 2 типа, так как обладают хорошим профилем безопасности, в частно-

сти не увеличивают массу тела или риск гипогликемий.

Ингибиторы ДПП-4 являются селективными ингибиторами ключевого фермента, регулирующего деградацию двух основных инкретинов: глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП).

Инкретины обеспечивают около 50% секреции инсулина, которая происходит в течение нескольких минут после еды. Основное их действие связано с глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина. При этом ГПП-1 также подавляет высвобождение глюкагона.

ГПП-1 и ГИП принадлежат к одному и тому же семейству пептидов глюкагона и имеют общие аминокислотные характеристики.

ГПП-1 – гормон с большим фармакологическим потенциалом. К многочисленным метаболическим эффектам ГПП-1 можно отнести глюкозозависи-



мую стимуляцию секреции инсулина, замедление опорожнения желудка, снижение аппетита, увеличение натрийуреза и модуляцию пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (доказано у грызунов). ГПП-1 также оказывает кардио- и нейропротективное воздействие, уменьшает воспаление и апоптоз, а также имеет значение для процессов обучения и запоминания [1]. ГПП-1 – гормон, секретируемый энтероэндокринными L-клетками тонкой кишки, который снижает уровень глюкозы в крови за счет соединения со своим рецептором, стимулируя секрецию инсулина, снижая концентрацию глюкагона и замедляя опорожнение желудка. Период его полураспада составляет менее двух минут.

ГИП – гормон, секретируемый в желудке и проксимальных отделах тонкой кишки нейроэндокринными K-клетками. Его период полувыведения составляет примерно семь минут у здоровых людей и пять минут у лиц с СД 2 типа.

Как было отмечено ранее, ГПП-1 и ГИП высвобождаются в течение нескольких минут после приема пищи, а ДПП-4 быстро разрушает эти гормоны из-за короткого периода их полувыведения.

Ингибиторы ДПП-4 блокируют индуцированную ДПП-4 деградацию ГПП-1 и ГИП. Как следствие, ГПП-1 и ГИП повышаются до физиологических уровней, что приводит к увеличению секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

### **Причина повышения уровня глюкагона при СД 2 типа и возможности его медикаментозного подавления**

Аномально повышенные уровни глюкагона в сыворотке крови отражают дисфункцию  $\alpha$ -клеток в панкреатических островках, что является важным звеном патогенеза СД 2 типа.

Потенциальным механизмом развития гиперглюкагонемии при СД 2 типа является нарушение взаимодействия  $\alpha$ -клеток/ $\beta$ -клеток и изменение в действии инкретинов.

В норме в ответ на прием пищи уровень глюкагона понижается, при СД 2 типа он не изменяется или даже парадоксальным образом повышается. Это обуславливает выброс глюкозы из депо в печени и ее повышение в крови.

Снижение аномально повышенных уровней глюкагона является важной патогенетически обусловленной задачей терапии СД 2 типа.

За счет увеличения эндогенных уровней инкретинов ингибиторы ДПП-4 подавляют выработку глюкагона у больных СД 2 типа. Данный эффект ингибиторов ДПП-4 подтвержден в целом ряде исследований, а также при проведении метаанализа. Так, метаанализ выявил снижение уровня циркулирующего постпрандиального глюкагона у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 по сравнению с приемом плацебо или других сахароснижающих препаратов [2].

В результате увеличения секреции инсулина и подавления выработки глюкагона происходит снижение постпрандиальной гипергликемии и гипергликемии натощак.

### **Протективное воздействие ингибиторов ДПП-4 на сосуды**

Ингибиторы ДПП-4 обладают целым рядом плейотропных эффектов, оказывая противовоспалительное, антиапоптотическое и иммуномодулирующее действие на сердце и кровеносные сосуды [3].

Эндотелий играет решающую роль в поддержании целостности и функциональной активности сосудов. Хроническое воздействие продуктов с высоким содержанием жиров вызывает воспаление, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула в эндотелии. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением высвобождения оксида азота и повышенным высвобождением эндотелина 1, развивается на ранней стадии сердечно-сосудистых заболеваний, а иногда и предшествует им. Эндотелиальные клетки находятся во внутреннем слое эндотелия, поэтому их повреждение, по-видимому, является начальным этапом эндотелиальной дисфункции.

ДПП-4 – фермент, обнаруживаемый во многих тканях, включая эндотелий, где он может взаимодействовать с провоспалительными сигнальными путями и провоцировать развитие эндотелиальной дисфункции. В эксперименте на мышах показано, что отсутствие ДПП-4 обеспечивало защиту от ожирения и инсулинорезистентности [4]. Новые данные свидетельствуют о том, что ингибиторы ДПП-4 могут оказывать защитное воздействие на эндотелий сосудов независимо от их сахароснижающего эффекта [5].

Ишемизированные участки миокарда подвержены процессам гипоксии – реперфузии, при которых поражаются не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло сердца (МРС) [6]. Установлено, что именно эндотелиальные клетки МРС чувствительны к процессам гипоксии – реперфузии при инфаркте миокарда. Воздействие гипоксии – реперфузии приводит к нарушению широкого спектра физиологической активности эндотелиальных клеток, включая снижение их выживаемости, нарушение регуляции энергетического метаболизма и ангиогенеза, избыточную продукцию активных форм кислорода, митохондриальную дисфункцию. Кроме того, оно вызывает избыточную выработку провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8. Доказано, что ингибиторы ДПП-4, в частности ситаглиптин, способны уменьшить повреждения, вызванные интермиттирующей гипоксией и реоксигенацией, за счет снижения ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в эндотелиальных клетках МРС [7]. Ситаглиптин ингибирует высвобождение ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, поэтому оказывает противовоспалительный эффект на МРС.



Кроме того, ситаглиптин предотвращает индуцируемую цитокинами и стрессом эндоплазматического ретикулума секрецию проапоптотического кальций-зависимого фермента кальпаина [8].

Кальпаин – представитель семейства цитозольных цистеиновых протеаз, который разрушает множество внутриклеточных белков и участвует в нейродегенеративных процессах и апоптозе. Кальпаин также может играть роль в пролиферативных процессах. Хронический кардиостресс вызывает повышенную экспрессию и активацию кальпаина, что стимулирует протеолиз широкого спектра субстратов, активируя прогипертрофических генов, провоцируя гипертрофию миокарда [9]. Подавление избыточной активации кальпаинов может быть перспективной терапевтической мишенью при заболеваниях сердца, нейродегенерации, в том числе при болезни Альцгеймера и сахарном диабете.

Согласно результатам клинического исследования, на фоне терапии ситаглиптином у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа и ишемической болезнью сердца значительно уменьшились эндотелиальная дисфункция и выраженность системного воспаления [10]. Ситаглиптин значительно снижал уровни высокочувствительного С-реактивного белка и индекс реактивной гипертермии (по данным периферической артериальной тонометрии).

Ситаглиптин может снижать потребление жирных кислот, экспрессию рецепторов липопротеинов очень низкой плотности и содержание триглицеридов в печени за счет ослабления вызванного диетой с дефицитом метионина/холина воспаления печени, стресса эндоплазматического ретикулума и повреждения печени [11].

Терапия ингибиторами ДПП-4 ассоциирована со снижением артериального давления. Согласно данным, представленным S. Ogawa и соавт., лечение ситаглиптином достоверно снижало систолическое артериальное давление с 130,0 до 119,7 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа [12]. При этом их индекс массы тела оставался неизменным. Кроме того, не было обнаружено связи между снижением систолического артериального давления и уровнем гликированного гемоглобина. Гипотензивный эффект ситаглиптина также наблюдался у пациентов с артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени, не страдавших СД. В данной популяции как систолическое, так и диастолическое артериальное давление заметно снизились после пяти дней лечения ситаглиптином.

Молекулярный механизм, лежащий в основе антигипертензивного действия ингибиторов ДПП-4, многофакторен и может включать влияние на секрецию нейротептида Y и пептида YY.

Неглицемические эффекты ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина, обуславливают значимость этой группы препаратов для профилактики развития и прогрессирования сердечно-сосудистой

патологии у пациентов с СД 2 типа, особенно на ранней стадии.

### Особенности ситаглиптина и клинические ситуации для его назначения

Ситаглиптин – первый ингибитор ДПП-4, одобренный в 2006 г. для применения при СД 2 типа.

Ситаглиптин является конкурентным и полностью обратимым ингибитором ДПП-4, имеющим полумаксимальную ингибирующую концентрацию 18 нМ и взаимодействующим с экстенсивным субсайтом S2 активного центра ДПП-4. Его высокая селективность обеспечивает направленное воздействие на ДПП-4 и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов или потенциальной токсичности, возникающих в результате перекрестного ингибирования других пептидов ДПП, таких как ДПП-8 или ДПП-9. Ситаглиптин в дозе 50 мг/сут способен снижать активность ДПП-4 на 80% в течение 12 часов, а в дозе 100 мг/сут – сохранять аналогичную эффективность в течение 24 часов [13].

Кроме того, ситаглиптин обладает высокой биодоступностью.

Примерно 80% исходного препарата выводится с мочой в неизменном виде. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина более 50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Половина (50 мг) или четверть дозы (25 мг) показана пациентам с умеренной (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) почечной недостаточностью.

Ситаглиптин (препарат Кселевия) может быть рекомендован в качестве монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля.

В дебюте СД 2 типа препарат может быть назначен в виде монотерапии в случае непереносимости или наличия противопоказаний для назначения метформина либо в комбинации с метформином для комплексного воздействия на патогенез, а также для замедления прогрессирования эндотелиальной дисфункции, апоптоза и снижения артериального давления.

Особого внимания заслуживают лица, заболевшие СД 2 типа в относительно молодом возрасте, так как у них более высокий риск развития поздних осложнений, чем у заболевших СД 2 типа после 65 лет. Эта группа нуждается в мягкой кардиопротекции и защите эндотелия сосудов уже с момента установления диагноза.

Ситаглиптин (препарат Кселевия) может быть добавлен к метформину, производным сульфонилмочевины или тиазолидиндионам при их недостаточной эффективности в виде монотерапии. Кроме того, ситаглиптин (препарат Кселевия) может использоваться в комбинации с продленным инсулином.

У лиц с СД 2 типа старшей возрастной группы также следует рассмотреть возможность назначения ситаглиптина (препарата Кселевия) из-за крайне низкого



риска развития побочных эффектов, в частности гипогликемии.


Верхнего возрастного предела для применения ситаглиптина (препарата Кселевия) не установлено. Однако у пациентов следует контролировать функцию почек и при развитии выраженной почечной недостаточности корректировать дозу.

### Заключение

Ингибиторы ДПП-4 являются эффективными и безопасными препаратами для лечения СД 2 типа. Они

могут использоваться в виде моно- или комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами.

Преимущества ингибиторов ДПП-4 заключаются в эффективном контроле гликемии как натощак, так и постпрандиальной, нейтральном влиянии на массу тела и низком риске развития гипогликемий.

Ингибиторы ДПП-4 различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, что определяет кратность их назначения, а также возможность использования у особых групп пациентов. 

### Литература

1. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* 2019; 30: 72–130.
2. Chai S., Zhang R., Zhang Y., et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on postprandial glucagon level in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 994944.e.
3. Chang G., Zhang P., Ye L., et al. Protective effects of sitagliptin on myocardial injury and cardiac function in an ischemia/reperfusion rat model. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 718 (1–3): 105–113.
4. Conarello S.L., Li Z., Ronan J., et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (11): 6825–6830.
5. Cao Q., Xu D., Chen Y., et al. Sitagliptin reduces endothelial dysfunction and apoptosis induced by high-fat diet and palmitate in thoracic aortas and endothelial cells via ROS-ER Stress-CHOP pathway. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 670389.
6. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193–209.
7. Fan L., Zhou W., Zhang L., et al. Sitagliptin protects against hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced cardiac microvascular endothelial cell injury. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (4): 2099–2107.
8. Clark A.L., Kanekura K., Lavagnino Z., et al. Targeting cellular calcium homeostasis to prevent cytokine-mediated beta cell death. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 5611.
9. Aluja D., Delgado-Tomás S., Ruiz-Meana M., et al. Calpains as potential therapeutic targets for myocardial hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4103.
10. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ. J.* 2013; 77 (5): 1337–1344.
11. Jung Y.A., Choi Y.K., Jung G.S., et al. Sitagliptin attenuates methionine/choline-deficient diet-induced steatohepatitis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (1): 47–57.
12. Ogawa S., Ishiki M., Nako K., et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 223 (2): 133–135.
13. Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78 (6): 675–688.

### Prospects of Therapy with Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Sitagliptin is an Effective Choice for a Favorable Long-Term Prognosis

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

*Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are widely used in the treatment of type 2 diabetes (T2DM), as they have a good safety profile without weight gain or the risk of hypoglycemia. Along with the hypoglycemic effect, drugs of this group have a whole range of pleiotropic effects, in particular, favorably affecting the function of the endothelium. Xelevia is a drug from the group of DPP-4 inhibitors, the active ingredient of which is sitagliptin. Xelevia (sitagliptin) can be prescribed at various stages of T2DM, from initial therapy at the onset of the disease to combination with insulin preparations.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pleiotropic effect, priority groups of prescription