

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ИНГИБИТОРОВ DPP-4 В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ**

УДК 616.379-008.64-085

Азимбегова С.Н.

Ассистент кафедры клинической фармакологии

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

Узбекистан, Самарканд

Аннотация.

Статья посвящена клинико-фармакологическим особенностям ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) в терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Открытие и внедрение новых гипогликемизирующих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), обеспечивают возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля. В обзоре собраны данные о механизмах действия, эффективности, безопасности применения ингибиторов ДПП-4 (на примере ситаглиптина) при лечении СД2, а также данные об их потенциальном влиянии на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, DPP-4 ингибиторы, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, клиническая эффективность, безопасность

Abstract.

The article is devoted to the clinical and pharmacological characteristics of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The discovery and introduction of new glucose-lowering drugs, such as DPP-4 inhibitors, provide opportunities for further improvement of glycemic control. The review summarizes data on the mechanisms of action, efficacy, and safety of DPP-4 inhibitors (using sitagliptin as an example) in the treatment of T2DM, as well as information on their potential effects on the cardiovascular system.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, clinical efficacy, safety.*

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является хроническим заболеванием, характеризующимся гипергликемией и повышенным риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. DPP-4 ингибиторы представляют собой группу препаратов, которые увеличивают уровень инкретинов (GLP-1 и GIP), стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона. Ситаглиптин (Янувия) – новый пероральный препарат для лечения СД2. Это первый одобренный препарат в новом классе гипогликемических препаратов – ингибиторов ДПП-4. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ

на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ. [American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024, Cosentino F., Grant P. et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes. Eur Heart J. 2023].

Механизм действия. DPP-4 ингибиторы блокируют фермент дипептидилпептидазу-4, предотвращая разрушение инкретинов. При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом DPP-4, который быстро производит гидролиз инкретинов с образованием неактивных продуктов. Это способствует инсулинозависимому снижению гликемии и минимальному риску гипогликемии [Deacon CF. DPP-4 inhibitors in clinical practice. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019].

Фармакокинетика. Препараты принимаются один раз в сутки (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин). Метаболизируются преимущественно печенью и выводятся почками. Биодоступность высокая, T_{max} составляет 1–4 часа [Scheen AJ. Pharmacokinetics of DPP-4 inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2018].

Клиническая эффективность. Применение DPP-4 ингибиторов приводит к снижению HbA1c на 0,5–1,0%, не сопровождается значительным изменением массы тела, имеет положительный профиль безопасности. Монотерапия

ситаглиптином снижает уровни гликогемоглобина, постпрандиальной гликемии и гликемии натощак по сравнению с плацебо. Снижение уровня гликогемоглобина не зависело от пола, возраста, расы и базового ИМТ. Средний ответ на ситаглиптин гликогемоглобина был тем больше, чем выше подъем исходного уровня от нормы. Доказано, что доза препарата 200 мг в сутки не обеспечивает большей эффективности по сравнению с дозой 100 мг, поэтому рекомендуется только доза в 100 мг при отсутствии почечных заболеваний. Крупные исследования SAVOR-TIMI 53, TECOS и EXAMINE демонстрируют достоверную гипогликемическую эффективность без повышения риска сердечно-сосудистой смертности. Инсулинотропная роль ГПП-1 при СД2 доказана, но возможность его участия в кардиопротекции нуждается в дальнейшем изучении. По сообщениям [Marso SP. DPP-4 inhibitors and cardiovascular safety. Circulation. 2016, Kahn SE. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2018]. ГПП-1 оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты на миокард, не поддающиеся действию β -адренергических блокаторов. Кроме доложенной инсулинотропной активности, ГПП-1 оказывает прямое влияние на миокард. Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце и в пределах центральной нервной системы, особенно в ядре tractus solitarius, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему. По данным Mafong с соавт., инфузии ГПП-1 животным и людям с сердечной недостаточностью приводили к значительному улучшению параметров работы сердца. У пациентов с СД2 инфузия ГПП-1 улучшала эндотелиальную функцию независимо от изменения чувствительности к инсулину [Scirica BM. SAVOR-TIMI 53. N Engl J Med. 2013].

Профиль безопасности. Наиболее часто наблюдаются инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Риск гипогликемии низкий, при монотерапии практически отсутствует [Marso SP. DPP-4 inhibitors and cardiovascular safety. Circulation. 2016].

Современное применение. DPP-4 ингибиторы применяются в комбинации с метформином, инсулином или другими гипогликемическими препаратами. Препараты особенно полезны у пациентов с низким риском гипогликемии и в пожилом возрасте [Kahn SE. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2018].

Заключение

DPP-4 ингибиторы являются безопасными и эффективными препаратами для лечения СД2, их клинико-фармакологические свойства делают их важной частью современной терапии. Возможно, ингибиторы DPP-4 в будущем будут более широко использоваться у лиц с риском развития СД2 и при ранних стадиях этого заболевания. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ГПП-1 имеет несколько потенциально благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Некоторые из них – профилактика ишемии миокарда и улучшение сердечной функции – доказаны у людей. Однако эквивалентность агонистов ГПП-1 и ингибиторов DPP-4 относительно сердечно-сосудистого риска не может быть принята или считаться само собой разумеющейся. Механизм действия агонистов ГПП-1 и ингибиторов DPP-4 представляет на сегодняшний день возможность фактического сокращения сердечно-сосудистого риска, но эта возможность должна быть подтверждена большими долгосрочными клиническими испытаниями.

Список литературы

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S1–S350. DOI:10.2337/dc24-Sint
2. Cosentino F., Grant P. et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192
3. Deacon CF. DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:632-644. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30133-5
4. Scheen AJ. Pharmacokinetics of DPP-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:823-834. DOI:10.1007/s40262-018-0649-0
5. Scirica BM. SAVOR-TIMI 53. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326. DOI:10.1056/NEJMoa1307684
6. Green JB. TECOS trial. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242. DOI:10.1056/NEJMoa1501352
7. White WB. EXAMINE trial. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335. DOI:10.1056/NEJMoa1307685
8. Rosenstock J. CARMELINA trial. *Lancet*. 2019;394:1160-1170. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31969-0
9. Marso SP. DPP-4 inhibitors and cardiovascular safety. *Circulation*. 2016;133:2411-2424. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022945
10. Kahn SE. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1235-1245. DOI:10.1111/dom.13237