

ПРЕИМУЩЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИТАГЛИПТИНА

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Частота хронической болезни (ХБП) при СД 2-го типа достигает 34,6–40%. Важность контроля гликемии для профилактики поражения почек и предупреждения прогрессирования нефропатии при СД2 доказана в многочисленных исследованиях. Наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок. Ситаглиптин – ингибитор ДПП-4 разрешен к применению при любой стадии ХБП. Проведенные клинические исследования с участием ситаглиптина составляют мощную базу, которая свидетельствует об эффективности и безопасности препарата при ХБП. В статье приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о протективной роли ситаглиптина в развитии почечных повреждений. В экспериментах на животных выявлено, что подавление активности ДПП-4 ситаглиптином в почках приводит к регрессу почечных нарушений со снижением маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ингибитор ДПП-4, ГПП-1, ситаглиптин.

I.A. BONDAR, MD, Prof.

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

ADVANTAGES, SAFETY AND PROSPECTS OF SITAGLIPTIN APPLICATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The incidence of chronic kidney disease (CKD) in Type 2 Diabetes Mellitus patients accounts for 34,6–40% of cases. The importance of glycemic control for the prevention of kidney damage and progression of nephropathy in T2DM patients is proven in numerous studies. The presence of CKD significantly limits the choice of antidiabetic drugs and requires changes in dosages. Sitagliptin-DPP-4 inhibitor is approved for use at any stage of CKD. Clinical studies involving Sitagliptin provide a powerful base demonstrating the effectiveness and safety of the drug in CKD. The article presents the data of clinical and experimental studies indicating the protective role of Sitagliptin in the development of renal damage. The animal experiments revealed that the suppression of the activity of DPP-4 by Sitagliptin in kidneys leads to regression of renal damage, with reduced markers of inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, a DPP-4 inhibitor, GLP-1, Sitagliptin.

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем систем здравоохранения во всех странах мира. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2014 г. в мире проживало более 387 млн человек, страдающих СД. Заболеваемость СД продолжает расти, и ожидается, что к 2035 г. число больных может достигнуть 592 млн человек, причем более 90% из них будут иметь СД2 [1]. По данным Государственного регистра СД, в Российской Федерации на 01.01.2015 г. было зарегистрировано 4,094 млн больных СД [2], однако последние клинко-эпидемиологические исследования показали, что реальная распространенность СД в России превышает зарегистрированную в 2–3 раза [3, 4]. СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний, при этом значительный рост расходов на лечение СД обусловлен развитием хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых осложнений, синдрома диабетической стопы, при этом частота осложнений СД выше у больных неконтролируемым СД [5].

Частота хронической болезни почек (ХБП) при СД2, по данным общей врачебной практики, достигает 34,6–40% [6, 7]. Развитие ХБП не только значительно увеличивает стоимость лечения больных, но и является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, увеличивает более чем в 2 раза смертность от инфаркта, инсульта [8, 9]. При проведении исследования частоты и особенностей течения ХБП в Новосибирской области ХБП была диагностирована у 737 (36,9%) из 2000 обследованных больных СД2, причем у 20% больных с ХБП отмечено снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [10]. Основной причиной развития ХБП при СД2 была артериальная гипертензия в сочетании с диабетической нефропатией (62,8%), типичные признаки диабетической нефропатии были выявлены у 22,6% больных, другие причины ХБП встречались в 14,5% случаев [10]. Большинство обследованных (70%) с ХБП не достигали целевых значений по уровню гликиро-

ванного гемоглобина (HbA1c). Выявлено несколько причин декомпенсации СД при ХБП: недостаточные дозы сахароснижающих таблетированных препаратов или инсулина, отсутствие правильной коррекции дозы в зависимости от СКФ, редкий контроль гликемии, развитие гипогликемий, не учитывалась сопутствующая терапия, влияющая на действие сахароснижающих лекарств. В то же время в данном исследовании прослеживалась достоверная взаимосвязь уровня гликемии с альбуминурией и функцией почек и, следовательно, больные с гипергликемией имели высокий риск быстрого прогрессирования ХБП. Факторы прогрессирования и регрессии диабетической нефропатии были изучены в исследовании STENO-2, где было показано, что увеличение на 1% HbA1c и наличие ретинопатии увеличивает прогрессирование ХБП (OR = 1,43 и OR = 2,43), а ремиссию диабетической нефропатии с исчезновением альбуминурии можно достичь при компенсации СД, терапии АГ и блокаде RAAS [11]. Важность контроля гликемии для профилактики поражения почек и предупреждения прогрессирования нефропатии при СД2 было показано в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [12]. В другом исследовании [13] при обследовании более

20 000 больных с СД и ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² доказана зависимость смертности от уровня HbA1c, причем авторы показали, что зависимость имеет U-образную форму (наибольшая смертность фиксировалась при высоких (>8%) и низких (<6,5%) цифрах HbA1c. У лиц со СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² при показателе HbA1c от 7 до 9% риск развития терминальной почечной недостаточности увеличивался на 22%, а при HbA1 >9% достигал 152% по сравнению с лицами, имевшими HbA1c менее 7%. Аналогичные показатели были у преддиализных больных (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²). Результаты исследования подчеркивают, что контроль гликемии важен для больных с СД и ХБП, но должен проводиться с большой осторожностью, и при интенсификации сахароснижающей терапии необходимо учитывать повышенный риск кардиоваскулярной смертности у больных СД при любой стадии ХБП. Особенно трудно контролировать гликемию у больных СД на диализной терапии, у этих пациентов также риск смерти выше при более высоких цифрах HbA1c, что подтверждают результаты четырехлетнего исследования: риск внезапной смерти был в 2 раза выше при HbA1c > 8% по сравнению с пациентами с HbA1c на уровне 6%. Аналогичные данные получены для инсульта и для сердечной недостаточности, но не для инфаркта миокарда [14]. Оптимальным уровнем HbA1c для больных с ХБП является показатель 7%, однако при гипогликемических состояниях возможно повышение целевого уровня гликированного гемоглобина до 7,5–8% [15].

Со снижением функции почек учащаются гипогликемии, изменяется потребность в лекарственных препаратах. Развитие гипогликемии при ХБП связывают со снижением ренального глюконеогенеза, гипопротеинемии, нарушением нутритивного статуса, снижением деградации инсулина, кумуляции сахароснижающих препаратов

и их метаболитов. Вследствие развития сопутствующей автономной нейропатии гипогликемии при ХБП могут протекать атипично, скрытно и проявляться резкими колебаниями гликемии, ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, для каждого больного должны быть подобраны оптимальные показатели гликемического контроля и безопасная сахароснижающая терапия. Вместе с тем наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок. Одним из основных препаратов в лечении СД 2-го типа является метформин, у больных с ХБП и СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² прием метформина продолжают, однако СКФ необходимо проверять каждые 3–6 месяцев, при СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м² прием препарата продолжают с осторожностью, дозу метформина снижают, а мониторинг почечной функции должен проводиться каждые 3 месяца. Однако у многих больных при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² бывают ограничения по приему метформина: анемия, тяжелая сердечная, легочная недостаточность, дегидратации, дисфункция печени и др. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение метформина противопоказано [15]. Препараты сульфаниламочевины обладают выраженным гипогликемическим эффектом, лечение ими при снижении функции почек часто приводит к развитию гипогликемии вследствие кумуляции активных метаболитов и взаимодействия с другими лекарственными средствами, вытесняющими сульфаниламочевину из связи с белками, а также из-за влияния других, вышеперечисленных факторов.

Развитие ХБП не только значительно увеличивает стоимость лечения больных, но и является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, увеличивает более чем в 2 раза смертность от инфаркта, инсульта

Глитазоны у больных с ХБП применяются с большой осторожностью, так как могут вызвать задержку жидкости, прибавку массы тела, привести к ухудшению течения сердечной недостаточности, развитию остеопороза, рака мочевого пузыря. Не рекомендуется при ХБП назначать больным ингибиторы альфа-глюкозидазы из-за побочных эффектов: газообразование, диарея. Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы, наряду с выраженным сахароснижающим действием, демонстрируют повышенную частоту мочевой и генитальной инфекции, что нежелательно у лиц с диабетом с поражением почек, кроме того, эти препараты не применяются при снижении СКФ < 45 мл/мин/1,73 м². Инсулинотерапия используется для лечения больных СД при любой стадии ХБП, однако по мере снижения функции почек потребность в инсулине снижается, у больных увеличивается частота и тяжесть гипогликемий. Лечение инсулинами требует тщательного подбора дозы, изменения схемы и

часто замены препарата инсулина. Следовательно, врач-эндокринолог при наличии у больного ХБП должен подобрать эффективную и безопасную терапию в условиях значительного ограничения выбора сахароснижающих препаратов. В такой ситуации представляется необходимым обсудить возможности применения у этих больных инновационных лекарственных средств инкретинового ряда – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ингибиторов ДПП-4).

С 2005 г. для лечения СД2 стали применяться инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта. Наибольшим сахароснижающим эффектом из изученных инкретинов обладает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), который секретируется преимущественно энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой кишки. ГПП-1 реализует свои эффекты через связывание с трансмембранным G-рецептором. G-рецепторы представлены в различных тканях: в поджелудочной железе, легких, сердце, почках, желудке, кишечнике, мозге, периферических нейронах. При взаимодействии ГПП-1 с рецептором меняется конформация последнего, повышается уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к активации ферментов: протеинкиназы А и цАМФ-активированных обменных протеинов (ЕРАК), которые отвечают за непосредственную реализацию эффектов ГПП-1. ГПП-1 вызывает глюкозозависимое повышение секреции инсулина и снижение секреции глюкагона, усиливает транскрипцию гена инсулина, стимулируя биосинтез последнего. Важным эффектом ГПП-1 является повышение пролиферации β -клеток и ингибирование их апоптоза. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, подавляя его моторику, а проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с рецепторами гипоталамуса, стимулирует возникновение чувства насыщения [16]. Но молекулы инкретинов быстро, в течение одной минуты подвергаются протеолитическому расщеплению под действием фермента дипептидилпептидазы (ДПП-4), которая отщепляет N-терминальный дипептид от ГПП-1с деактивацией инкретина и потерей биологических эффектов [17]. Субстратом ДПП-4 являются также некоторые хемокины, нейропептиды и пептидные гормоны. Молекула ДПП-4 существует в двух формах: мембрано-связанной и растворимой. Растворимая форма циркулирует в плазме крови, образуясь из мембрано-связанной формы, последняя экспрессируется на поверхности многих клеток, в том числе клеток эндотелия, Т-лимфоцитов [18]. Расшифровка структуры ДПП-4 привела к разработке препаратов, блокирующих активность фермента ДПП-4 – ингибиторов ДПП-4. Сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 обусловлен воздействием на растворимую форму, а воздействие ингибиторов ДПП-4 на мембрано-связанную форму фермента обеспечивает плейотропные эффекты [18].

Ситаглиптин (Янувия, Merk Sharp & Dourm, США) был первым в мире одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4. В России препарат зарегистрирован в 2007 г. в дозировках 25, 50 и 100 мг (регистрационный номер ЛСР-003200/07-100117). Ситаглиптин ингибирует активность фермента ДПП-4 в течение 24

часов, при этом уровень эндогенного инкретина ГПП-1 возрастает в 2–3 раза [16]. В однородной когорте пациентов с СД2 было проведено исследование по сравнению уровней ингибирования ДПП-4 препаратами ситаглиптина, саксаглиптина и вилдаглиптина. Оказалось, что ситаглиптин обеспечивал значительно большую степень ингибирования ДПП-4 (около 90%), чем саксаглиптин или однократный прием вилдаглиптина. Максимальная степень ингибирования при приеме ситаглиптина развивалась через 24 часа, фармакодинамика препарата была стабильна с 3-го дня применения [19].

Наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок

Ситаглиптин обеспечивает глюкозозависимую регуляцию функции β - и α -клеток поджелудочной железы, благодаря чему риск развития гипогликемии на этом препарате минимален. Ситаглиптин значительно снижает базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что позволяет значительно улучшить контроль гликемии за счет снижения продукции глюкозы печенью [16]. Именно этим объясняется эффективность ситаглиптина у пациентов с низким уровнем секреции инсулина при длительном течении СД2. Патогенетически обоснованный механизм действия ситаглиптина позволяет успешно использовать его у большинства больных СД2 как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфанилмочевины и инсулином. Продолжающиеся и уже проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием ситаглиптина (более 260 РКИ) составляют мощную базу, которая свидетельствует об эффективности и безопасности препарата. В многочисленных РКИ показано, что монотерапия ситаглиптином снижает HbA1c на 0,77–0,8%, но при выраженной декомпенсации СД (HbA1c > 10%) отмечено более значительное снижение HbA1c – на 3,1–3,3%. При стартовой комбинации ситаглиптина и метформина снижение HbA1c достигало 3,6% у декомпенсированных больных за 24 недели наблюдения [20]. При этом функция β -клеток под влиянием ситаглиптина не истощалась, а улучшалась, причем восстанавливалась как первая, так и вторая фаза секреции инсулина. Необходимо отметить, что все проведенные РКИ свидетельствуют, что нормализация гликемии у больных СД2 при приеме ситаглиптина в монотерапии или при сочетании ситаглиптина с метформинами не сопровождалась увеличением гипогликемических эпизодов – важного параметра безопасности любой сахароснижающей терапии. У больных с длительным течением СД, присоединение ситаглиптина к препаратам сульфанилмочевины позволяет снизить дозу препаратов сульфанилмочевины и уменьшить негативное влияние сульфанилмочевины на функцию β -клеток, а присоединение ситаглиптина к инсулину не только способствует снижению дозы инсулина на 25%, но и значительно уменьшает риск гипогликемии [16, 17, 20].

Помимо действия ситаглиптина на уровень гликемии, препарат обладает и другими негликемическими (плейотропными) эффектами: улучшает липидный состав крови, оказывает положительный эффект на сердечно-сосудистую систему (выявлена способность ситаглиптина защищать кардиомиоциты от ишемического повреждения, уменьшать сердечную недостаточность, снижать АД). Препарат снижает степень стеатогепатоза, обладает антиагрегантным и нейропротективным эффектами [21, 22]. Возможные механизмы негликемических эффектов ситаглиптина связывают с антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптозным действиями. Влияние ситаглиптина на неспецифические маркеры воспаления и молекулы адгезии было изучено у 36 пациентов с СД2: больным назначали ситаглиптин (100 мг) или плацебо каждые 6 недель с 4-недельным периодом выведения препарата между двумя фазами исследования. По сравнению с плацебо ситаглиптин статистически значимо снижал уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина 18, фосфолипазы А2, Е-селектина и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1, причем действие ситаглиптина было более выражено при высоком содержании маркеров воспаления и молекул адгезии [23].

Воспаление и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как ключевые факторы в развитии осложненной СД, в том числе и в поражении почек при СД. Положительное влияние ситаглиптина на почки при СД выявлено у экспериментальных животных. Так, прием малых доз ситаглиптина (10 мг/кг) у крыс с моделью диабетической нефропатии при СД2 (линия ZDF fa/fa с мутацией гена рецептора лептина) в течение 6 недель не только снижал гликемию, содержание липидов, инсулинорезистентность, но и приводил к обратному развитию структурных почечных изменений – гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальным и сосудистым изменениям по сравнению с группой плацебо. Выявлено снижение уровня маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-1) и оксидативного стресса, торможение процессов апоптоза клеток почек на ситаглиптине [24, 25]. Ситаглиптин уменьшал выраженность окислительного стресса и нарушения функции почек у крыс со стрептозотоциновым СД и без СД, перенесших ишемию-реперфузию почек [26]. В модели ишемии-реперфузии нефропротективный эффект ситаглиптина был обусловлен ингибированием воспаления: снижением экспрессии генов TNF α , TGF β 1, MMP-9, NF- κ B, ICAM-1 и уменьшением макрофагальной инфильтрации почек [27]. В эксперименте на мышах со стрептозотоциновым СД и «дефицитом» гена ДПП-4 (F344/DuCrI/CrIj) показано, что низкая активность ДПП-4 может тормозить развитие ДН. У мышей с «дефицитом» гена ДПП-4 был низкий уровень альбуминурии и менее выраженные гистологические признаки нефропатии по сравнению с мышами дикого типа. Содержание поздних продуктов гликирования, выраженность окислительного стресса и экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в почечной ткани также были ниже у мышей с «дефицитом» ДПП-4 [28]. Применение

ситаглиптина у крыс линии SRH со спонтанной артериальной гипертензией приводило к улучшению эндотелий-зависимой релаксации почечных артерий, восстановлению почечного кровотока, снижению систолического АД [29]. Нефропротективное действие в большинстве экспериментальных работ не было связано с сахароснижающим действием препарата и, вероятно, может рассматриваться как негликемический глюкозозависимый эффект. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать возможное развитие нефропротективного эффекта ситаглиптина у людей с СД2.

Определена эффективность и безопасность ситаглиптина для лиц с нормальной функцией почек [30]. В настоящее время ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² – снижение суточной дозы на 50% (50 мг/сут), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², включая пациентов на гемодиализе, – снижение суточной дозы на 75% (25 мг/сут).

По сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин демонстрирует при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает его весьма привлекательным для контроля гликемии у больных с ХБП

Накапливаются данные о применении ситаглиптина у больных с ХБП, однако эти исследования немногочисленны. По сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин демонстрирует при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает его весьма привлекательным для контроля гликемии у больных с ХБП. Ситаглиптин у больных с ХБП может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами, включая инсулин. Приблизительно 79% препарата ситаглиптин выводится в неизменном виде с мочой (тубулярная секреция), что требует коррекции дозы при выраженной почечной дисфункции [30]. Фармакокинетика препарата была изучена на 30 больных СД2 с ХБП, включая терминальную почечную недостаточность (ТПН), и на 145 здоровых добровольцах (контрольная группа) при однократном введении ситаглиптина (50 мг). Получена четкая связь периода полувыведения препарата со СКФ [31]. Опубликованы результаты 54-недельного РКИ ситаглиптина при почечной патологии, в исследование были включены больные с разными стадиями ХБП, в том числе и с ТПН на диализе [32]. Все больные СД 2-го типа были разделены на две группы: 1 группа – 65 пациентов получали ситаглиптин в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от СКФ; 2 группа – 26 пациентов первые 12 недель получали плацебо, а в последующие 42 недели – глипизид с титрацией до максимально эффективной дозы (от 5 до 20 мг). Применение других пероральных сахароснижающих пре-

паратом было запрещено, инсулинотерапия могла быть продолжена. Уровень HbA1c через 12 недель снизился на 0,6 и 0,2%, а к концу исследования на 0,7 и 0,8% в первой и второй группах соответственно. Гипогликемии значительно реже фиксировались в первой группе (на ситаглиптине) по сравнению со второй группой (4,6 и 23,1%; $p < 0,05$), другие нежелательные явления были сопоставимыми в обеих группах. Следует отметить интересный факт, что в первой группе новые случаи анемии, одного из тяжелых осложнений почечной недостаточности, отмечались у меньшего количества пациентов по сравнению со второй группой (3,1 и 15,4% соответственно). В группе ситаглиптина 41,5% имели в анамнезе сердечную недостаточность и/или ИБС, тогда как в группе плацебо/глипизид только 23,1%, что повлияло на частоту смертельных случаев (5 (7,7%) и 1 (3,8%) соответственно). Отмечен стабильный уровень креатинина плазмы у пациентов с исходным уровнем СКФ от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² на ситаглиптине к 54-й неделе лечения. Гиполипидемическую терапию статинами получали 60% пациентов без значимого подъема креатининфосфокиназы и эпизодов рабдомиолиза в течение всего исследования [32]. При использовании ситаглиптина в течение 3 месяцев у 8 больных СД 2-го типа после трансплантации почки выявлен стабильный уровень HbA1c и иммуносупрессоров при минимальных побочных эффектах препарата [33].

В нескольких исследованиях на больных СД отмечено протективное влияние ситаглиптина на развитие ХБП. Выявлено снижение альбуминурии у больных СД 2-го типа на фоне терапии ситаглиптином. Прослежена взаимосвязь выраженности антиальбуминурического эффекта препарата с исходной величиной альбуминурии, показано, что наиболее заметное снижение альбуминурии прослеживалось у больных с макроальбуминурией [34–36]. Протективную роль ингибиторов ДПП-4 в развитии повреждения почек подтверждают результаты исследования активности ДПП-4 у 664 человек без диабета. Обнаружена прямая взаимосвязь между активностью ДПП-4 и риском развития микроальбуминурии в недиабетической популяции: риск развития микроальбуминурии в течение 4 лет у лиц с наибольшей активностью ДПП-4 (верхний квартиль) был в 3,5 раза больше, чем у лиц с активностью в пределах нижнего квартиля [37].

Больные СД и ХБП имеют высокий риск развития ИМ, инсульта, сердечной недостаточности. В крупном длительном исследовании TECOS была доказана сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина. В этом исследовании участвовало 14 671 больных СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском. При анализе первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) и вторичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт) оказалось, что ситаглиптин не уступал, но и не превосходил плацебо. Не различалась между группой плацебо и лечения частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [38, 39]. Исследование

TECOS еще раз подтвердило безопасность ситаглиптина. Так, частота параметров безопасности (тяжелой гипогликемии, инфекций и смертей от инфекций, злокачественных новообразований) не различалась между группами ситаглиптина и плацебо. В исследовании TECOS были продемонстрированы другие, не сердечно-сосудистые эффекты ситаглиптина: отсутствие повышения риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы, ситаглиптин не повышал уровень трансаминаз печени, для ситаглиптина не было характерным развитие тяжелых гипогликемий, реже возникала необходимость более раннего назначения инсулинотерапии. Все это подтверждает безопасность ситаглиптина при долгосрочном назначении [40]. Последующий анализ результатов исследования TECOS показал, что частота серьезных сердечно-сосудистых событий увеличивались при снижении СКФ, терапия ситаглиптином не влияла на развитие сердечно-сосудистых событий при любой стадии ХБП. Доказано, что ситаглиптин не влиял на снижение СКФ, СКФ снижалась в группе плацебо и лечения одинаково. Таким образом, исследование подтвердило безопасность ситаглиптина у больных СД с ХБП [41].

В нескольких исследованиях на больных СД отмечено протективное влияние ситаглиптина на развитие ХБП. Выявлено снижение альбуминурии у больных СД 2-го типа на фоне терапии ситаглиптином

Больные с СД и ХБП получают ежедневно как сахароснижающие препараты, так и гипотензивные, гиполипидемические, сердечно-сосудистые, антибактериальные и другие лекарственных средства, поэтому очень важно понимать и знать влияние ситаглиптина на фармакокинетику других препаратов и как другие препараты могут изменять действие ситаглиптина. Доказано и отражено в инструкции к ситаглиптину (Янвувия), что препарат не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов. Не ингибирует изоферменты CYP3A4, 2C8 или 2C9, не ингибирует изоферменты CYP2D6, 1A2, 2C19 и 2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4. На фармакокинетику ситаглиптина (на процессы всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения) не оказывают влияния гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), а также нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Таким образом, проведенные пилотные и рандомизированные клинические исследования подтверждают безопасность и преимущества применения ситаглиптина у больных СД2 при любой стадии ХБП. Применение ситаглиптина при ХБП характеризуется хорошим сахароснижающим эффектом при низкой частоте гипогликемий. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о протективной роли ситаглиптина в развитии почечных повреждений. В экспериментах на животных

выявлено, что подавление активности ДПП-4 ситаглиптином в почках приводит к регрессу почечных нарушений со снижением маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Дальнейшие клинические исследования помогут раскрыть механизмы икретин-модулируемой нефропротекции у людей и определить место препарата в профилактике и лечении разных стадий ХБП, включая терминальную почечную недостаточность, и после трансплантации почки при СД.



ЛИТЕРАТУРА

- IDF Diabetes Atlas. 6th Edition. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2015 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-22.
- Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2011, 14(1): 15-19.
- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 24-29.
- Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Арсентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 30-45.
- Iglesias P, Heras M, Diez JJ. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. *Nefrologia*, 2014, 34(3): 285-92.
- Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и соавт. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2009, 12(4): 48-51.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремцева М.А. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 254 с.
- Astor BC, Hallan SI, Miller ER et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*, 2008, 167: 1226-1234.
- Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Краснопевцева И.П., Шабельникова О.Ю. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2017, 37(1): 81-87.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S et al. Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2011, 171(21):1920-1927.
- Drechsler C, Krane V, Ritz E, Mdrz W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation*, 2009, 120(24): 2421-2428.
- Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*, 2013, 16(3): 97-102.
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика /Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011. 808 с.
- Мкртумян А.М., Подачина С.В., Свиридова М.А., Канаузов М.Я. Результаты и перспективы применения ингибитора ДПП-4 у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*, 2013, 3-2: 104-110.
- Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(1): 17-26.
- Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. *Diabetes Ther*, 2013, 4: 431-442.
- Анциферов М.Б., Scherthaner G., Аметов А.С. Инновационная сахароснижающая терапия: новая стратегия для старой проблемы. *Фарматека*, 2013, 5: 37-47.
- Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 16-23.
- Аметов А.С., Камынина Л.А. Негликемические эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы. *Терапевтический архив*, 2013, 1: 98-102.
- Tremblay AJ, Lamache B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2014, 63(9): 1141-1148.
- Mega C, Teixeira de Lemos E, Vala H et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 1-12.
- Marques C, Mega C, Gonçalves A et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 1-15.
- Nuransoy A, Beytur A, Polat A et al. Protective effect of sitagliptin against renal ischemia reperfusion injury in rats. *Ren Fail*, 2015, 37(4): 687-693.
- Chang MW, Chen CH, Chen YC et al. Sitagliptin protects rat kidneys from acute ischemia-reperfusion injury via upregulation of GLP-1 and GLP-1 receptors. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(1): 119-130.
- Matsui T, Nakashima S., Nishino Y., et al. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency protects against experimental diabetic nephropathy partly by blocking the advanced glycation end products-receptor axis. *Lab Invest*, 2015, 95(5): 525-533.
- Liu L, Liu J, Wong WT et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*, 2012, 60(3): 833-841.
- Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc, 2009.
- Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1862-1864.
- Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(7): 545-555.
- Odegaard D, Lane J, Haire C. Sitagliptin use in kidney transplant recipients: Effect on immunosuppressant levels. *Diabetes*, 2008, 58(Suppl. 1): A646.
- Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*, 2011, 58(1): 69-73.
- Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(3): 313-319.
- Kawasaki I, Hiura Y, Tamai A et al. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. *J Diabetes*, 2015, 7(1): 41-46.
- Zheng T, Bakosta A, Gao Y et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase 4 activities predict new-onset microalbuminuria in association with its proinflammatory effects in Chinese without diabetes: a four-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (3): 460-466.
- Bethel MA, Green JB, Milton J et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 395-402.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-42.
- Аметов А.С., Камынина Л.Л. TECOS – новое исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2015, 3: 38-50.
- Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2304-2310.