

УДК [616-008:615.272]:612.17

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

А.М. Норузбаева, Е.Ю. Амелин, Г.Э. Османкулова, С.Ш. Мамасаидова

Представлены данные литературы о влиянии инкретинов и инкретиновых препаратов на сердечно-сосудистую систему у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: инкретины; сахарный диабет; сердечно-сосудистые эффекты; ингибиторы ДПП-4.

**CARDIOVASCULAR EFFECTS OF INCRETIN-BASED THERAPY IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REVIEW)**

A.M. Noruzbaeva, E.Yu. Amelin, G.E. Osmankulova, S.Sh. Mamasaidova

It represents literature data about impact of incretins and incretin-based therapy on the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: incretins; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular effects; DPP-4 inhibitors.

Сахарный диабет (СД) является одной из глобальных проблем здравоохранения, при этом СД 2 типа составляет примерно 90–95 % всех случаев данного заболевания [1]. СД 2 типа – гетерогенное многофакторное заболевание, связанное, прежде всего, с образом жизни, предполагающим несбалансированное питание и гиподинамию, и дающее предпосылки для развития системного атеросклероза, в связи с чем оно считается одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

Предполагается, что учащение случаев возникновения осложнений диабета связано с неэффективностью медикаментозной терапии, низкой приверженностью пациентов к лечению, а также с неадекватным соблюдением ими режима, заключающегося в изменении образа жизни (диетотерапия, физические нагрузки и т. п.) [3].

Важнейшим прорывом последнего десятилетия в лечении диабета следует считать внедрение в клиническую практику сахароснижающих препаратов, влияющих на эндогенные системы инкретинов, а именно: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), также называемые инкретин-миметиками [4], которым посвящен данный обзор.

Инкретинами называется класс вырабатываемых в кишечнике веществ, которые стимулируют секрецию эндогенного инсулина при попадании в организм глюкозы. Впервые данные об этих веществах были опубликованы более 100 лет назад, тогда они были названы «секретинами» [5]. Позже, в 1932 г., La Barre предложил использовать термин «инкретин» (intestine secretion insulin). При этом само существование данной группы веществ было доказано лишь в 1960-х гг. Было обнаружено, что после перорального приема глюкозы, инсулин секретировался в два раза интенсивнее, чем после внутривенного ее введения при исходно одинаковом уровне гликемии. Данное явление получило название «инкретинового эффекта». В дальнейшем разными учеными был выделен ряд полипептидов класса инкретинов, вырабатываемых К- и L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи. Эти полипептиды получили названия: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) [6].

При изучении эффектов инкретинов установлено, что их воздействие на организм человека не ограничивается лишь снижением постпрандиальной гликемии. Помимо сахароснижающего эффек-

та, данная группа веществ оказывает воздействие практически на все системы организма, так как рецепторы к ГПП-1 и ГИП имеются в большинстве органов и тканей, в частности в клетках сердечно-сосудистой системы – гладкой мускулатуре и эндотелии сосудов, миокарде и эндокардиальных клетках, а также в почечной, легочной ткани и тканях нервной системы [7, 8]. Так, ГПП-1 помимо разнонаправленного воздействия на поджелудочную железу (ускорение биосинтеза и секреции инсулина, снижение выработки глюкагона, индуцирование пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, снижение их апоптоза), замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает продукцию глюкозы печенью, улучшает утилизацию глюкозы поперечно-полосатой мускулатурой, вызывает чувство насыщения, оказывает нейропротективный эффект. При этом немаловажное значение имеет тот факт, что ГПП-1 оказывает благоприятный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы, улучшая функцию миокарда и сосудов [2].

Так, в исследованиях на мышах было продемонстрировано, что недостаточный уровень инкретиновых гормонов ведет к увеличению размеров сердца и ухудшению его диастолической функции [9]. При этом введение рекомбинантного ГПП-1 (рГПП-1) собакам с сердечной недостаточностью, обусловленной экспериментально вызванной дилатационной кардиомиопатией, вызывало улучшение функции левого желудочка и повышение захвата глюкозы кардиомиоцитами [10].

Другое экспериментальное исследование показало, что введение агонистов ГПП-1 подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудах и предотвращает утолщение интимы при повреждении артерий [11]. Кроме того имеются данные о благоприятном воздействии на функцию сердечной мышцы при подкожном введении рГПП-1 лицам, страдающим СД 2 типа в сочетании с КБС и СНФК I-III (НУНА) [12]. По некоторым данным, ГПП-1 оказывает положительный эффект на функцию сердца, подавляя клеточное воспаление при инфаркте миокарда [13].

Однако положительный эффект эндогенных ГПП-1 и ГИП на организм лимитирован непродолжительным периодом их действия, обусловленным расщеплением данных веществ ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4). Данный фермент разрушает ГИП за 6 минут, а ГПП-1 всего за 2 минуты [14].

При этом ингибирование фермента ДПП-4, помимо повышения времени действия инкретинов, оказывает дополнительные эффекты, так как его субстратами являются еще и множество других биологически активных веществ, осуществляю-

щих, в том числе, кардиопротективный эффект. К ним относятся нейрональные и вазотропные пептиды (в том числе мозговой натрийуретический пептид), факторы роста и ряд хемокинов, распад которых под действием ингибирования ДПП-4 типа соответственно замедляется [15].

На сегодняшний день с помощью препаратов, влияющих на систему инкретинов, существует возможность воспроизводить эффекты данных эндогенных веществ. Инкретиновые препараты подразделяются на следующие основные подгруппы: инкретин-миметики и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (и-ДПП-4 или глиптины).

Механизм действия инкретин-миметиков заключается в связывании с рецепторами к ГПП-1, при этом осуществляются все эффекты собственного ГПП-1, выработка которого снижена у больных с сахарным диабетом [16]. Данные препараты являются инъекционными, поэтому больший интерес представляют таблетированные формы лекарственных веществ, способных влиять на обмен инкретинов, а именно, ингибиторы ДПП-4.

Впервые ингибиторы ДПП-4 были представлены в качестве противодиабетических препаратов в 2006 г. Первым представителем данной группы был ситаглиптин, в последующем были выпущены видаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин [17]. Механизм действия данной группы препаратов отличается от прочих сахароснижающих средств – они тормозят активность фермента дипептидилпептидазы 4 типа, который быстро разрушает эндогенные ГПП-1 и ГИП. Таким образом происходит увеличение уровней ГПП-1 и ГИП и, соответственно, усиление их биологических эффектов [18].

В соответствии с механизмом действия инкретиновых препаратов, они представляют собой принципиально новый подход к эффективной терапии сахарного диабета 2 типа. Данные препараты были включены Американской диабетической ассоциацией (ADA) в схему лечения СД 2 типа как в качестве монотерапии (в том числе стартовой при непереносимости метформина), так и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами и/или инсулином [19]. Препараты данной группы обычно хорошо переносятся, однако имеют ряд противопоказаний, таких как повышенная чувствительность и наличие панкреатита. Также рекомендовано соблюдать осторожность при назначении пациентам со сниженной функцией почек [20].

Для выяснения реальной эффективности и безопасности данной группы препаратов был проведен ряд мета-анализов и систематических обзоров.

Так, в 2013 г. D. Wu et al. представили мета-анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), который оценивал сравнительную эффективность и безопасность стартовой комбинированной терапии и-ДПП-4 и метформинном в сравнении с монотерапией данными препаратами у пациентов с СД 2 типа. Всего в мета-анализ было включено 8 РКИ с общим количеством пациентов 7778 человек. В результате были получены данные о том, что комбинация и-ДПП-4 + метформин статистически значимо в большей степени снижала уровень HbA1c и уровень глюкозы плазмы натощак, однако незначительно повышала массу тела по сравнению с монотерапией метформинном ($p < 0,0001$). В свою очередь, монотерапия и-ДПП-4 оказалась связана с меньшим риском развития ССС, гипогликемии и побочных реакций со стороны ЖКТ в сравнении с монотерапией метформинном. Таким образом, по результатам данного мета-анализа можно сделать предположение, что применение и-ДПП-4, ввиду меньшего риска нежелательных реакций со стороны ЖКТ и ССС, может быть рекомендовано в будущем в качестве терапии первой линии для больных с непереносимостью метформина и/или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [17].

В мае 2013 г. Engel SS. et al. были представлены данные объединенного анализа 25 РКИ, изучавших безопасность и переносимость терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа. Данный анализ включил в общем 14611 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, из них 7726 человек получали ситаглиптин в дозе 100 мг/сут (в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими противодиабетическими препаратами), а 6885 человек (ненаблюдаемая группа) получали либо плацебо, либо другие противодиабетические препараты. Результаты мета-анализа определили, что частота развития побочных эффектов в группе пациентов, получавших ситаглиптин, оказалась ниже, чем в контрольной. При этом терапия ситаглиптином не сопровождалась повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, онкологических заболеваний и панкреатита [21].

В 2013 г. Pegah Yousefzadeh и Xiangbing Wang провели обзор 38 статей, посвященных влиянию применения и-ДПП-4 (независимо от конкретного препарата) на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В данный обзор вошли статьи с 2006 по 2013 г., изучавшие воздействие и-ДПП-4 на такие состояния, как инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия, а также влияние на ишемию миокарда, маркеры воспаления. В дополнение были рассмотрены статьи, изучавшие сер-

дечно-сосудистые эффекты глиптинов. По результатам проведенного обзора авторы утверждают, что и-ДПП-4, помимо сахароснижающего, имеют ряд кардиопротективных эффектов, в частности снижают артериальное давление, улучшают функцию эндотелия и показатели липидного профиля, предупреждают повреждение миокарда и уменьшают макрофаг-индуцированные воспалительные реакции. Однако авторы отмечают, что механизм положительных сердечно-сосудистых эффектов и их способность снижать риск кардиоваскулярных осложнений требуют углубленного продолжительного изучения [22].

Но, говоря о положительном эффекте инкретинов и ингибировании ДПП-4, стоит заметить, что имеются исследования, демонстрирующие негативное влияние инкретиновых препаратов на миокард.

В обзоре, проведенном Junichi Oyama et al. в 2014 г., авторы описывают эффекты терапии агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 не только в отношении углеводного обмена, но и в отношении возможного влияния данных препаратов на другие органы и системы, в частности на сердечно-сосудистую. Авторы рассматривали данные крупных исследований, касающихся и-ДПП-4: алоглиптина (EXAMINE, 2013) и саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53 trial, 2013). По результатам этих исследований, вышеуказанные препараты не влияли на риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также не повышали риск развития панкреатита и рака поджелудочной железы у больных с СД 2 типа. Однако данные исследования также не продемонстрировали и положительных кардиопротективных эффектов, что, вероятно, связано с недостаточной продолжительностью наблюдения [23]. Также, по данным SAVOR-TIMI 53 trial, пациенты, получавшие ситаглиптин, чаще госпитализировались в связи с сердечной недостаточностью, по поводу чего продолжают дальнейшие исследования [2].

Также в 2014 г. Monami et al. были опубликованы данные мета-анализа, включавшего 84 РКИ, изучавших влияние и-ДПП-4 на течение СД 2 типа. При этом все исследования имели продолжительность более 24 недель и рассматривали влияние различных и-ДПП-4 на организм в сравнении с плацебо или другими противодиабетическими препаратами. В полученных выводах пациенты, получавшие и-ДПП-4 (независимо от препарата) имели более высокий риск развития острой сердечной недостаточности. Однако точные данные о субпопуляции пациентов высокого риска развития ОСН на фоне приема и-ДПП-4 получены не были, что, несомненно, требует дальнейшего изучения данной проблемы [24].

Помимо этого, в 2014 г. Shiying Wu et al. был опубликован мета-анализ 50 РКИ, включавших в сумме 55141 пациента, целью которого было изучение безопасности применения и-ДПП-4 в отношении сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа. В результате терапия и-ДПП-4 в сравнении с плацебо или с другой активной противодиабетической терапией не продемонстрировала каких-либо достоверных различий в отношении влияния на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин, развитие острого коронарного синдрома или инсульта, однако статистически значимо повышала риск развития сердечной недостаточности. При этом, по мнению авторов, необходимы дальнейшие масштабные исследования для оценки сердечно-сосудистой безопасности данной перспективной группы препаратов, которые помогли бы более точно ответить на вопрос о возрастании риска развития сердечной недостаточности на фоне приема и-ДПП-4 [25].

Таким образом, неоднозначные данные о влиянии и-ДПП-4 на сердечно-сосудистые риски и развитие осложнений послужили поводом для более тщательного рассмотрения данного вопроса. Так, в июле 2014 г. Karagiannis T. et al. провели перспективный обзор безопасности применения и-ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин). Проанализировав данные имеющихся на сегодняшний день исследований, авторы пришли к выводу, что данная группа препаратов является относительно безопасной, однако пациентам, находящимся на терапии и-ДПП-4, следует проводить мониторинг функции почек (в особенности для ситаглиптина) и печени (по большей части для вилдаглиптина), а также следует иметь настороженность в отношении реакций гиперчувствительности. При этом, по мнению авторов, гипогликемические состояния редко встречаются при монотерапии данной группой препаратов, однако риск подобных эпизодов повышается при сочетании и-ДПП-4 с препаратами сульфонилмочевины либо инсулином, так что следует корректировать (понижать) дозы последних при назначении подобных комбинаций. Что же касается сердечно-сосудистых осложнений, то в данном обзоре авторами представлены данные о нейтральном эффекте алоглиптина и саксоглиптина на систему кровообращения, а в отношении безопасности ситаглиптина и линаглиптина необходимы более долгосрочные исследования для достоверной оценки сердечно-сосудистого риска. Прочие побочные эффекты, такие, как панкреатит и рак поджелудочной железы, также требуют дальнейшего изучения, так как имеющихся на сегодняшний день исследований, по мнению авторов,

для обозначения однозначной позиции недостаточно [26].

В настоящее время заканчиваются и продолжают несколько крупных РКИ по изучению эффективности и безопасности и-ДПП-4, в частности исследования TECOS, EXEMINE, CAROLINA, SAVOR-TIMI 55. Результаты этих исследований, возможно, дадут ответ на некоторые вопросы относительно сердечно-сосудистой безопасности и-ДПП-4, однако стоит учесть, что во всех этих РКИ терапия глиптинами не являлась базисной, а добавлялась к фоновой терапии прочими противодиабетическими препаратами.

Несмотря на малую изученность долгосрочных эффектов ингибиторов ДПП-4, данная группа препаратов демонстрирует высокую эффективность в качестве сахароснижающих препаратов, при этом имеются противоречивые данные о влиянии их на состояние сердечно-сосудистой системы, которые, однако, нуждаются в дальнейшем изучении. В особенности изучение долгосрочного влияния на сердечно-сосудистую систему является важным в группе пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, так как известно, что наличие сахарного диабета является мощным фактором риска развития данного патологического состояния, ввиду выраженного воздействия на метаболические процессы в миокарде.

Весьма актуальным представляется проведение исследований эффективности и безопасности ингибиторов ДПП-4 в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ХСН, так как данная категория больных нуждается не только в поддержании адекватного уровня гликемического контроля, но и в дополнительном кардиопротективном эффекте применяемых сахароснижающих препаратов для снижения риска возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. *Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S., Brett E.M., Cobin R.H., Handelsman Y., Hellman R., Jellinger P.S., Jovanovic L.G., Levy P., Mechanick J.I., Zangeneh F.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13 (suppl 1):1–68.
2. *Oyama J., Node K.* Incretin Therapy and Heart Failure. *Circ J.* 2014; 78 (4):819–24. Epub 2014 Mar 7.
3. *Philippe J., Raccach D.* Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? *Int J Clin Pract.* 2009 Feb; 63(2): 321–32.
4. *Fakhoury W.K., Lereun C., Wright D.* A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in

- patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2010; 86 (1): 44–57.
5. *Bayliss W.M., Starling E.H.* The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol.* 1902. 28. P. 325–353.
 6. *Панькив В.И.* Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Возможности ситаглиптина в достижении компенсации сахарного диабета 2-го типа / В.И. Панькив // *Международный эндокринологический журнал*. 2011. № 6 (38).
 7. *Ahren B.* GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res* 2004; 36: 842–845.
 8. *Wei Y., Mojsos S.* Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide 1: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995; 358: 219–224.
 9. *Gros R., You X., Baggio L.L. et al.* Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor // *Endocrinology*. 2003; 144 (6): 2242–2252.
 10. *Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T. et al.* Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2004; 110 (8): 955–961.
 11. *Goto H., Nomiyama T., Mita T. et al.* Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 405 (1): 79–84.
 12. *Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A., Gutniak M., Ryder N.L.* Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diabet Vasc Dis Res* 2004; 1: 40–43.
 13. *Dokken B.B., Hilwig W.R., Teachey M.K., Panchal R.A., Hubner K., Allen D. et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) attenuates post-resuscitation myocardial microcirculatory dysfunction. *Resuscitation* 2010; 81: 755–760.
 14. *Holst J.* The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes. *Diabetes, Obes. and Metab.* 2008; 10 (3): 14–21.
 15. *Drucker D.J.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. *Preclinical biology and mechanisms of action.* *Diabet Care* 2007; 30: 1335–1343.
 16. *Vilsboll T. et al.* Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2002; 45:1111–19.
 17. *Wu D., Li L., Liu C.* Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes, Obes. and Metab.* 2014; 16 (1): 30–37.
 18. *Scheen A.J.* A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13 (1): 81–99.
 19. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R.* American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun; 35 (6):1364–79.
 20. *Pathak R., Bridgeman M.B.* Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010; 35 (9): 509–513.
 21. *Engel S.S., Round E., Golm G.T., Kaufman K.D., Goldstein B.J.* Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther.* 2013 Jun; 4 (1): 119–45.
 22. *Yousefzadeh P., Wang X.* The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013; 2013:459821.
 23. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W.* 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
 24. *Monami M., Dicembrini I., Mannucci E.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jul.; 24 (7): 689–697.
 25. *Wu Sh., Hopper I., Skiba M., Krum H.* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials with 55,141 Participants. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014 Aug.; 32 (4): P. 147–158.
 26. *Karagiannis T., Boura P., Tsapas A.* Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Jun; 5 (3): 138–46.