

Н.М. Жердьова

ДНУ «Центр інноваційних
медичних технологій НАН
України»
Національна медична академія
післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика

ІНГІБІТОР ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-4 ВІЛДАГЛІПТИН — ШЛЯХИ УСПІХУ В ПРАКТИЦІ КЛІНІЦИСТА

Резюме

Статтю присвячено стратегії управління цукровим діабетом, яка орієнтована на кожного конкретного пацієнта. Мова йде про безпеку лікування, а саме про низький рівень гіпоглікемії, зниження кардіоваскулярних подій, попередження розвитку хронічної ниркової недостатності та інших плейотропних ефектів. Цим вимогам відповідає інгібітор дипептидилпептидази-4 вілдагліптин Айгліп (ПАТ «Фармак»). Його перевагами є фіксована доза, відсутність необхідності її титрування, а також низький ризик гіпоглікемічних епізодів і відсутність ризику розвитку важких епізодів гіпоглікемії.

Ключові слова

Дипептидилпептидаза-4, вілдагліптин, гіпоглікемія, мікробіота кишківника, Айгліп.

Персоніфікований підхід до управління цукровим діабетом у пацієнта визначає особливості вибору стратегії. Стратегія визначає принципи підбору препаратів терапії щодо корекції глікемії, зниження кардіоваскулярних подій, попередження розвитку хронічної ниркової недостатності та інших плейотропних ефектів, а також оцінює безпечність таких лікарських засобів.

Відомо, що ентероендокринні клітини вивільняють інкретини у відповідь на прийом поживних речовин. Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) та глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГІП) — це два основні інкретини, які регулюють постпрандіальну секрецію інсуліну [1]. Одним з обмежень активності інкретинів є короткий період напіввиведення, оскільки вони швидко розщеплюються та інактивуються дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4). ДПП-4 існує у вигляді мембрани, пов'язаної з пептидазою клітинної поверхні, а також як розчинна форма в циркуляції [2]. Крім того, ДПП-4 позитивно корелює з масою тіла, запаленням жирової тканини та резистентністю до інсуліну в людей з ожирінням [3, 4]. У дослідженнях було показано, що рівень експресії та циркуляції ДПП-4 в пацієнтів із ЦД2 вищий, ніж у групі контролю [5].

Нещодавно в дослідженні автори продемонстрували, що толерантність до глюкози залежить від пригнічення активності ДПП-4 в гематопоетичних клітинах і ендотелії [6]. Активність ДПП-4 модулює функціональність понад 40 потенційних субстратів, включаючи цитокіни, хемокіни та фак-

тори росту, деякі з яких особливо важливі для гомеостазу [7]. Наприклад, для стимулювання росту кишкового епітелію запропоновано використання інгібіторів ДПП-4 [8, 9].

Вілдагліптин в основному всмоктується в тонкій, а меншою мірою — у товстій кишці [10]. Під час його проходження через кишковий тракт мікробіоти кишківника піддаються його впливу. З літературних джерел відомо, що кишкові мікроби реагують на фактори навколишнього середовища, такі як наркотичні препарати та їжа, викликаючи захисні чи згубні наслідки [11, 12]. Цікаво, що деякі роди бактерій мікробіоти кишківника, такі як *Prevotella* та *Lactobacillus*, виявляють дію, подібну до ДПП-4 [13, 14], тоді як деякі штами біфідобактерій та лактобактерій можуть продукувати інгібітори ДПП-4 (іДПП-4) [15, 16]. У дослідженні на мишах, які були поділені на 3 групи залежно від дієти, до першої групи увійшли ті, хто отримував у раціоні 10% жирів, до другої — 45% жирів та 17% вуглеводів, до третьої — 45% жирів та 17% вуглеводів і вілдагліптин. Виявили, що в третій групі вілдагліптин значно знизив активність ДПП-4. Вілдагліптин впливав на склад мікробіоти кишечника та його метаболічну активність. Кількість *Oscillibacter spp.* в основному зменшувалась, а *Lactobacillus spp.* та пропіонату — збільшувалась. Також вілдагліптин мав захисні властивості щодо зменшення глибини крипти [17].

Фармакодинаміка та фармакокінетика іДПП-4. Усі без винятку іДПП-4 мають зворотний зв'язок із центром ферменту. Ситагліптин має нестійкий зв'язок із ДПП-4, тоді як вілдагліптин та

© Н.М. Жердьова

саксагліптин утворюють ковалентний, тобто стійкий зв'язок, що приводить до формування стійкого комплексу фермент — інгібітор, а отже, має низьку дисоціацію, що дозволяє інгібітору зберігати активність навіть після виведення препарату. Це пояснює, чому вілдагліптин має більш тривалий ефект порівняно із ситагліптином [18-20]. Так, розпад комплексу фермент — інгібітор ДПП-4 при прийомі ситагліптину відбувається вже через 10 с, тоді як у вілдагліптину — через 55 хв, а в саксагліптину — через 50 хв [20].

Ступінь інгібування ДПП-4 досягає понад 90% через 15 хв після прийому препарату і зберігається на рівні 70-90% протягом наступних 24 год [20-22], що призводить до збільшення концентрації ДПП-1 в 1,5-4 рази.

Максимальна концентрація препаратів досягається менше ніж через 4 год. Вілдагліптин має високу біодоступність — 85%, що трохи нижча, ніж у саксагліптину (~ 67%) [20, 23, 24]. Інгібітори ДПП-4 зв'язуються з білками плазми (38% — для ситагліптину, 10% — для вілдагліптину, несуттєво — для саксагліптину), що обумовлюють переважно нирковий шлях їх виведення. Основну свою дію ситагліптин надає в незміненому вигляді, вілдагліптин метаболізується до неактивного метаболіту, саксагліптин — до активного [20, 23, 24]. При супутньому застосуванні саксагліптину з інгібіторами СУР3А4/5, такими як кетоконазол або кларитроміцин, дозу саксагліптину рекомендовано зменшити до 2,5 мг/добу [20] на противагу вілдагліптину, що не потребує корекції дози.

З огляду на шлях виведення інгібіторів ДПП-4 переважно через нирки, потрібне проведення корекції доз. Інгібітори ДПП-4 дозволені до застосування в терапевтичній дозі при помірному зниженні ШКФ (50-80 мл/хв/1,73 м²), при ШКФ нижче від 50 мл/хв/1,73 м² доза препаратів повинна бути зменшена на 50% і більше [20, 25]. Слід з обережністю ставитися до призначення препаратів цієї групи в осіб із підвищенням печінкових трансаміназ більше ніж у 3 рази від норми і необхідно монітування ферментів протягом першого року використання інгібіторів ДПП-4 [20].

Ризик гіпоглікемії. У нещодавньому дослідженні Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM), яке було проведено в 7 європейських країнах протягом 1 року, виявили, що 6% пацієнтів, що перебували на пероральній цукрознижувальній терапії, зазнали тяжких епізодів гіпоглікемії [26]. В іншому дослідженні 4% пацієнтів, що перебували на комбінованій терапії метформін + сульфонілсечовина, повідомляли про важку гіпоглікемію протягом 6 місяців [27]. Гіпоглікемія для пацієнтів — це значне психологічне навантаження та обмежуючий фактор у лікуванні. Для хворих насправді не існує

такого поняття, як «легка» гіпоглікемічна подія з точки зору наслідків. Тому будь-яка гіпоглікемічна подія може призвести до порушення комплаєнсу, зменшення дотримання дієти. Ці зміни в поведінці, у кінцевому підсумку, перетворюються на збільшення ваги та призводять до подальшої декомпенсації захворювання.

Найбільш цікавим із точки зору виникнення гіпоглікемії є дослідження в пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) або порушенням глюкози натще (ПГН). З проведених досліджень відомо, що вілдагліптин впливає на рівень інкретинів вже в пацієнтів із ПТГ або ПГН. Так, у 12-тижневому дослідженні на 179 особах, які отримували вілдагліптин 50 мг 1 раз на добу або плацебо, виявили зменшення на 32% після-прандіальних екскурсій глюкози, без проявів гіпоглікемії [28-30]. Відсутність гіпоглікемії ще більше примітно, враховуючи, що приблизно половина (n=144) рандомізованих пацієнтів становила ≥65 років, популяція, яка, як відомо, особливо схильна до гіпоглікемії. До того ж жоден пацієнт, який отримував вілдагліптин, не зазнав гіпоглікемії протягом подальшого 1-річного продовження дослідження, незважаючи на покращення глікемічного контролю [31].

У дослідженні 2789 пацієнтів із середнім вихідним рівнем HbA1c 7,3%, які вже отримували максимально переносимі дози метформіну, були рандомізовані для отримання або вілдагліптину (50 мг двічі на день), або глімепіриду (до 6 мг/добу) протягом 1 року. Хоча ефективність між двома групами лікування була досягнута із середнім рівнем HbA1c 6,75 та 6,71% відповідно, вілдагліптин асоціювався зі значним зниженням частоти та тяжкості гіпоглікемії (рис. 1) [32].

Дані про гіпоглікемію були отримані в пацієнтів із середньою тривалістю діабету — 15 років, які перебували на інсулінотерапії не менше ніж 6 років, із базовим рівнем HbA1c 8,4% та середньодобовою дозою інсуліну 82 ОД. Незважаючи на зменшення HbA1c, епізоди гіпоглікемії були менш частими та менш важкими при лікуванні вілдагліптином порівняно з плацебо (рис. 2) [33].

Варто зазначити, що поки що не повідомлялося про таке зниження гіпоглікемії з іншими інгібіторами ДПП-4 в поєднанні з інсуліном. У клінічному випробуванні, яке досліджувало приєднання ситагліптину (100 мг/добу) до інсуліну, повідомлялося про підвищену частоту гіпоглікемії (16%) із ситагліптином порівняно з плацебо (8%) [34].

Отже, низький ризик гіпоглікемії, відсутність впливу на масу тіла і побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту вигідно відрізняють цей клас від інших пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП). Відмінності в середині цього класу стосуються їх хімічної будови, здатності пригнічувати ДПП-4, тривалості їх дії. Водночас віл-

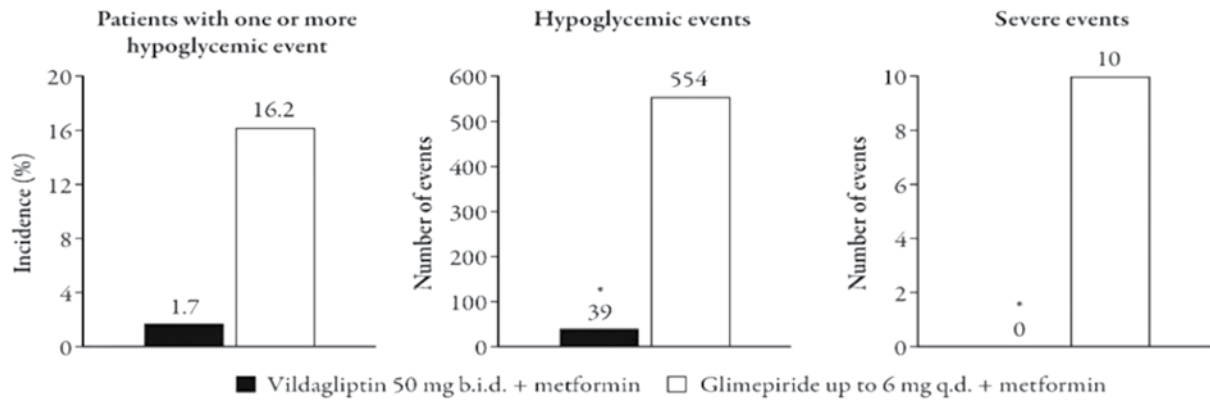


Рис. 1. Частота гіпоглікемій на вілдагліптині порівняно з глімепіридом у пацієнтів через 1 рік лікування

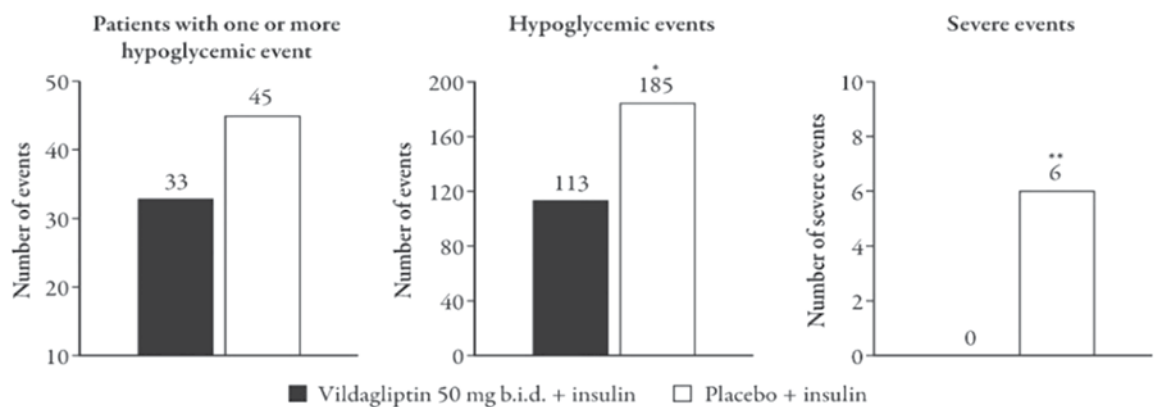


Рис. 2. Частота гіпоглікемій на вілдагліптині порівняно з плацебо в пацієнтів, які отримували базову терапію інсуліном

дагліптин, окрім вже відомих ефектів, має більш тривалий ефект за рахунок формування стійкого комплексу фермент — інгібітор, низький ризик виникнення гіпоглікемій навіть у пацієнтів, які довгий час перебували на інсулінотерапії, та підвищує кількість бактерій у кишківнику, які мають

інгібуючу дію на ДПП-4. Відмінною особливістю Айгліп (вілдагліптин, ПАТ «Фармак») є фіксована доза, відсутність необхідності її титрування, а також низький ризик гіпоглікемічних епізодів і відсутність ризику розвитку важких епізодів гіпоглікемії.

Список використаної літератури

- Seino Y, Fukushima M., Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences // *J. Diabetes Investig.* — 2010. — 1. — P. 8-23.
- Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Endocr. Rev.* — 35. — P. 992-1019.
- Stengel A., Goebel-Stengel M., Teuffel P. Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV // *Peptides.* — 2014. — 61. — P. 75-82.
- Sell H., Bluher M., Kloting N. et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro // *Diabetes Care.* — 2013. — 36. — P. 4083-4090.
- Lee S.A., Kim Y.R., Yang E.J. et al. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 2553-2561.
- Mulvihill E.E., Varin E.M., Gladanac B. et al. Cellularsites and mechanisms linking reduction of dipeptidyl peptidase-4 activity to control of incretin hormone action and glucose homeostasis // *Cell Metab.* — 2017. — 25. — P. 152-165.
- Mortier A., Gouwy M., Van Damme J., Proost P., Struyf S. CD26/dipeptidylpeptidase IV-chemokine interactions: double-edged regulation of inflammation and tumor biology // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — 99. — P. 955-969.
- Yazbeck R., Howarth G.S., Abbott C.A. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2009. — 30. — P. 600-607.
- Hartmann B., Thulesen J., Kissow H. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition enhances the intestinal trophic effect of glucagon-like peptide-2 in rats and mice // *Endocrinology.* — 2000. — 141. — P. 4013-4020.

10. He Y.L. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin* // *Clin. Pharmacokinet.* — 2012. — 51. — P. 147-162.
11. Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Backhed F., Cani P.D. *Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics* // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — 7. — P. 639-646.
12. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y. et al. *An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice* // *Gut.* — 2014. — 63. — P. 727-735.
13. Walker N.D., McEwan N.R., Wallace R.J. *Cloning and functional expression of dipeptidyl peptidase IV from the ruminal bacterium Prevotella albensis M384 (T)* // *Microbiology.* — 2003. — 149. — P. 2227-2234.
14. Stressler T., Eisele T., Schlayer M., Lutz-Wahl S., Fischer L. *Characterization of the recombinant exopeptidases PepX and PepN from Lactobacillus helveticus ATCC12046 important for food protein hydrolysis* // *PLoS One.* — 2013. — 8. — P. e70055.
15. Zeng Z., Luo J.Y., Zuo F.L. et al. *Bifidobacteria possess inhibitory activity against dipeptidylpeptidase-IV* // *Lett Appl Microbiol.* — 2016. — 62. — P. 250-255.
16. Zhu Zeng J.L., Zuo F., Chen S. *Screening for potential novel probiotic Lactobacillus strains based on high dipeptidylpeptidase IV and aglucosidase inhibitory activity* // *J. Funct. Foods.* — 20. — P. 486-495.
17. Olivares M., Neyrinck A.M., Pötgens S.A., et al. *The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice* // *Diabetologia.* — 2018. — 61 (8). — P. 1838-1848. doi:10.1007/s00125-018-4647-6.
18. Brandt I., Joossens J., Chen X. et al. *Inhibition of dipeptidyl-peptidase IV catalyzed peptide truncation by Vildagliptin ((2S)-{[(3hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl}-pyrrolidine-2-carbonitrile)* // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — 70. — P. 134-143.
19. Kim Y.B., Kopcho L.M., Kirby M.S. et al. *Mechanism of Gly-PropNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118)* // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2006. — 445. — P. 9-18.
20. Шестакова Е.А., Галстян Г.Р. *Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы* // *Проблемы эндокринологии.* — 2012. — 58 (1). — С. 61-66.
21. He Y.L., Wang Y., Bullock J.M. et al. *Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT* // *J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — 47. — P. 633-641.
22. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y. et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers* // *Clin. Ther.* — 2006. — 28. — P. 55-72.
23. Herman G.A., Stein P.P., Thornberry N.A., Wagner J.A. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin* // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 81. — P. 761-767.
24. He Y.L., Sadler B.M., Sabo R. et al. *The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers* // *Clin. Pharmacokinet.* — 2007. — 46. — P. 787-802.
25. Bergman A.J., Cote J., Yi B. et al. *Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor* // *Diabetes Care.* — 2007. — 30. — P. 1862-1864.
26. Alvarez G.F., Tofe P.S., Krishnarajah G., Lyu R., Mavros P., Yin D. *Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — 10 (Suppl. 1). — P. 25-32.
27. Vexiau P., Mavros P., Krishnarajah G., Lyu R., Yin D. *Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — 10 (Suppl. 1). — P. 16-24.
28. Pi-Sunyer F.X. *The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus* // *Postgrad Med.* — 2009. — 121. — P. 94-107.
29. Rosenstock J., Foley J.E., Rendell M., et al. *Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance* // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — P. 30-35.
30. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., et al. *Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — 10. — P. 675-682.
31. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., et al. *Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — 10. — P. 1114-1124.
32. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B., et al. *Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2009. — 11. — P. 157-166.
33. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. *Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes* // *Diabetologia.* — 2007. — 50. — P. 1148-1155.
34. Vilsboll T., Rosenstock J., Yki-Jarvinen H., et al. *Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes* // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — 12. — P. 167-177.

DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 INHIBITORS VILDAGLIPTIN - WAYS OF SUCCESS IN THE CLINICIAN'S PRACTICE

N.M. Zherdova

Abstract

The article is dedicated to diabetes management strategy, which is focused on each individual patient We are talking about the safety of treatment, namely a low level of hypoglycemia, a decrease in cardiovascular events, prevention of the development of chronic renal failure and other pleiotropic effects. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin Aiglip (PJSC Farmak) meets these requirements. Its advantages are a fixed dose, the absence of the need for titration, as well as the low risk of hypoglycemic episodes and the lack of risk of developing severe episodes of hypoglycemia.

Keywords: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, vildagliptin, hypoglycemia, gut microbiota, Aiglip.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
 e-mail: endschool@ukr.net
 +38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
 ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
 Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndSchool

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо



Увага!
до 01.06.2020 — вигідна
вартість участі

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 Листопада, 2020
КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

ВИГІДНО Базова/Інтерн	ПРИВАБЛИВО Базова/Інтерн	СТАНДАРТ Базова/Інтерн	ВСТИГНІ! Базова/Інтерн
2000/1000 грн	2500/1500 грн	3500/2500 грн	4000/3000 грн
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

КУПИТИ КВИТОК

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM