

Мястото на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) инхибитора вилдаглиптин в лечението на захарен диабет тип 2 в напреднала възраст

Проф. Мария Орбецова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

Предизвикателства в лечението на захарния диабет тип 2 в напреднала възраст

Захарният диабет тип 2 е хетерогенно хронично заболяване, чието лечение цели намаление на кръвната захар до нива, близки до нормата, и превенция на микро- и макроваскуларните усложнения. Изискванията към съвременната антидиабетна терапия е тя да бъде пациент-центрирана и да допринесе за осигуряване на максимална продължителност на живот при оптимално качество.

Един от очертаващите се важни социални здравни проблеми е лечението на диабета при високорискови популации, каквито са пациентите със захарен диабет тип 2 в напреднала възраст. Те заемат все по-висок процент от общата диабетна популация, което е свързано както с общото застаряване на населението, така и с възрастово обусловеното нарастване на честотата на диабета. Отчита се, че лицата над 60-годишна възраст понастоящем съставляват около 10% от световното население, като в индустриализираните държави делът им достига до 20%. Така, от 50 млн. през 2000 г. хората над 65-годишна възраст с диагноза захарен диабет се очаква да наброяват 130 млн. през 2030 г.^{1,2} Прогнозите за 2050 г. са още впечатляващи – средно 22% от общото население ще бъде над 65 години с вариране от 13 до 33% в различните региони, в зависимост от степента

на икономическо развитие. Паралелно с това нараства и броят на заболялите от захарен диабет – от 13–17% при лицата над 65 години до около 20% след 75-годишна възраст^{3–5}.

Създаването на подходящи лечебни стратегии за хората със захарен диабет в напреднала възраст поставя редица предизвикателства. На първо място е опасността от *хипогликемии*, които по-често са тежки и водят до сериозни последици, напр. наранявания и фрактури при падане. Хипогликемията е чест страничен ефект на лечението с инсулин, сулфанилурейни препарати (СУП), меглитиниди. Другите антидиабетни средства – метформин, акарбоза, тиазолидиндиони, инкретинови миметици (рецепторни агонисти на глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1) и дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) инхибитори, намаляват хипергликемията без да индуцират хипогликемия, освен ако не са съчетани със СУП, меглитиниди или инсулин. Повишената честота на хипогликемични епизоди се дължи отчасти и на предразполагащи фактори, свързани със съпътстващи патологични състояния, като депресия, когнитивна дисфункция с ограничена възможност за самообслужване, намален апетит, недостатъчен калориен внос и нередовен режим на хранене. Възрастово обусловените промени в нивата на контрарегулаторните хормони имат за резултат нарушени адаптивни механизми на реакция и разпознаване на хипогликемиите.

На второ място влизат в съображение пови-

шената честота на *съпътстващи заболявания* и *усложнения* и свързаната с тях *полипрагмазия*. Употребата на множество разнообразни медикаменти може да повлияе пряко на нивата на някои метаболитни показатели, както и да промени ефектите на антидиабетната терапия.

При над 50% от диабетичите в напреднала възраст се наблюдава и *нарушена бъбречна функция*, често пъти – *недиагностицирана*. Това нарушава клирънса и/или метаболизирането на повечето хипогликемизиращи средства и налага промяна на дозовия режим при съответно по-често мониториране⁶⁻⁹.

Обобщено, изборът на антидиабетни средства при хора в напреднала възраст трябва да се съобразява с:

- профил на безопасност и риск от хипогликемии на прилаганите антидиабетни средства
- лекарствени взаимодействия
- съпътстващи заболявания и усложнения (бъбречна дисфункция, сърдечна недостатъчност, когнитивни разстройства, костни фрактури и пр.)
- брой приемани медикаменти (таблетки) дневно.

Цели на гликемичен контрол и терапевтични стратегии при захарен диабет тип 2 в напреднала възраст

Горепосочените характеристики на популацията диабетичи в напреднала възраст ограничават терапевтичните възможности и изискват адаптиране на терапевтичните цели. Най-новите консенсуси за лечение на захарен диабет при хора в напреднала възраст над 75 години с диабетни усложнения, съпътстващи заболявания и малка очаквана продължителност на живота препоръчват по-високи таргетни нива на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) – от порядъка на 7.0–8.5%, в зависимост от степента на риска.

Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) препоръчват индивидуализиране на целите и прицелните нива на HbA_{1c} до 8% при по-възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 с утежнен сърдечно-съдов статус и по-малка очаквана продължителност на живот¹⁰. Много подробни препоръки за диагноза, поведение, лечебни стратегии и грижи при пациенти в напреднала възраст са предоставени от Европейската работна група за диабет при хора в напреднала възраст – EDWPOP (European Diabetes Working Party for Older People)¹¹. По отношение на гликемичния контрол

са очертани следните рискови подгрупи пациенти със захарен диабет тип 2 в напреднала възраст, при които са конкретизирани прицелни нива на кръвна захар и HbA_{1c}:

- При наличие на един допълнителен рисков фактор (без други значими съпътстващи заболявания) HbA_{1c} (по DCCT) да бъде в интервала 7.0–7.5%, а плазмената глюкоза на гладно – 6.5–7.5 mmol/L. Прецизирането на индивидуалната цел зависи от оценката на сърдечно-съдовия риск, наличието на микроваскуларни усложнения и способността за самообслужване;

- При „уязвими“ пациенти (зависими от чужда помощ; пребиваващи в домове за стари хора; полиморбидни; с деменция), при които има висок риск от хипогликемични инциденти и за които симптоматичният контрол и избягването на метаболитна декомпенсация са от първостепенно значение, целевите стойности за HbA_{1c} трябва да бъдат 7.6–8.5%, а за плазмената глюкоза на гладно – 7.6–9.0 mmol/L¹¹⁻¹³.

Либерализирането на целите за гликемичен контрол се базира на данните от обширни популационни проучвания по отношение на връзката между постигане на стриктен гликемичен контрол и смъртността. В ретроспективно кохортно проучване в Обединеното кралство сред 27 965 диабетичи на възраст над 50 години (ср. възраст 64 години), подбрани от регистър на общопрактикуващи лекари (General Practice Research Database), Currie и сътр.¹⁴ наблюдават U-форма на кривата, илюстрираща връзката между HbA_{1c} и смъртността. Най-ниската стойност на съотношението на риска за смъртност и развитие на макроваскуларни усложнения е отчетена при стойности на HbA_{1c} от 7.5%. По-ниските и по-високите нива на HbA_{1c} са свързани с повишена честота на обща и сърдечно-съдова смъртност¹⁴. Друго ретроспективно кохортно проучване (Diabetes and Ageing Study) при 71 092 пациенти с диабет тип 2 на възраст над 60 години оценява взаимовръзката между базовите нива на HbA_{1c} и първичните крайни цели – остри нефатални метаболитни, микроваскуларни и сърдечно-съдови събития и смъртност. Подобно на гореописаното проучване, смъртността показва U-образна зависимост с HbA_{1c}. В сравнение с нива на HbA_{1c} <6.0%, рискът от смъртност при нива на HbA_{1c} между 6.0% и 9.0% е по-нисък, а при нива ≥11.0% – по-висок. Рискът за всякакви усложнения или смъртност нараства сигнификантно при нива на HbA_{1c} ≥8.0%. Зависимостите са сходни в съответните възрастови групи – 60–69 години, 70–79 години и ≥80 години¹⁵.

Въпреки че хората в напреднала възраст зае-

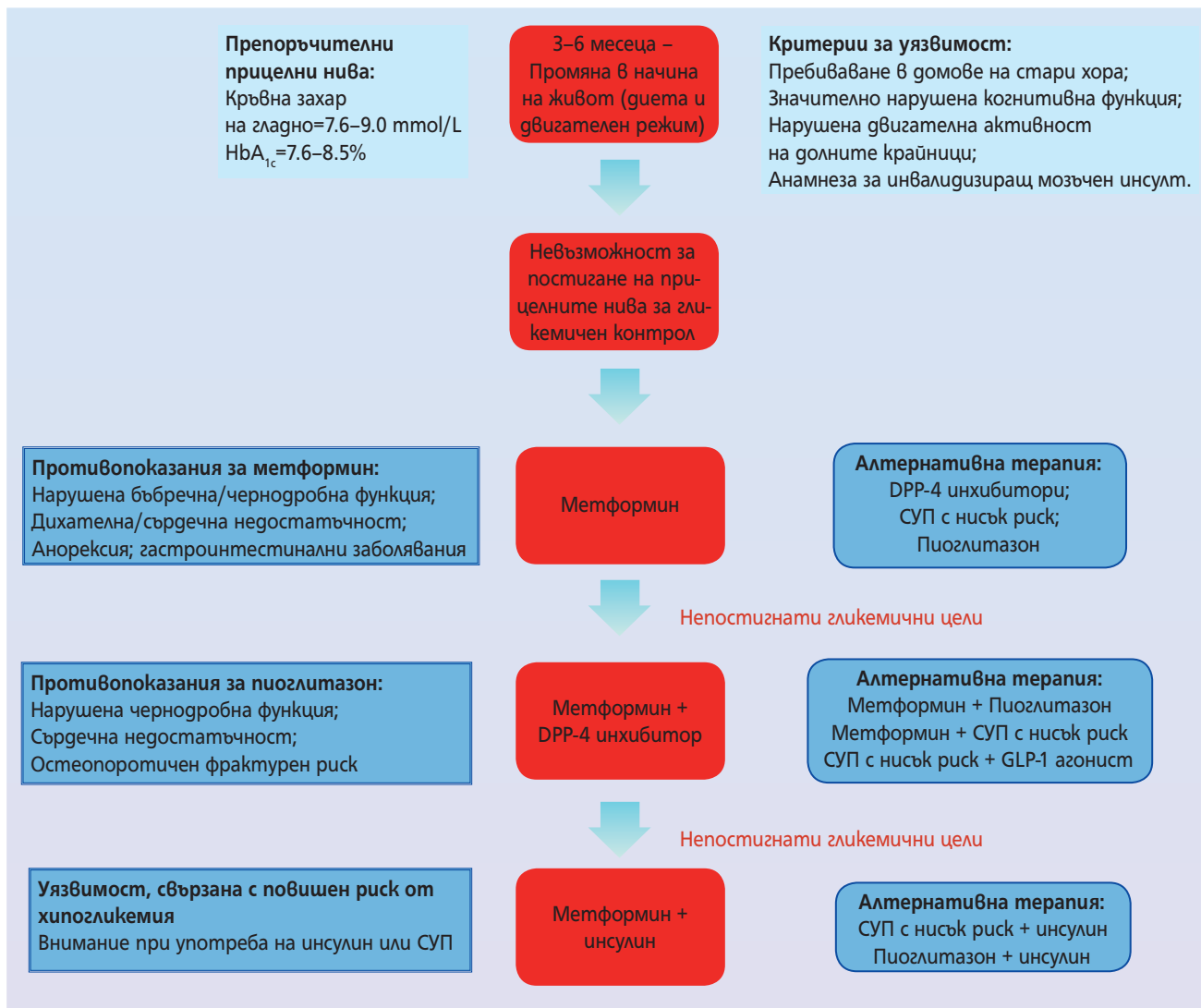
мат значима част от популацията на захарен диабет тип 2, повечето проучвания с глюкозо-понижаващи медикаменти или изключват пациентите над 75-годишна възраст, или не извършват отделни анализи за по-високите възрастови групи¹⁶. Нещо повече, няма достатъчно проспективни клинични проучвания за дефиниране на специфични за напредналата възраст терапевтични цели за отделните антидиабетни средства. Наличните данни от обсервационни проучвания, които са проведени при по-млада възрастова популация, не трябва да се екстраполират върху хората в напреднала и преклонна възраст, особено при уязвимите групи². Освен това с напредване на възрастта и давността на диабета и наслагване на редица усложнения, съпътстващи заболявания и допълнителни рискови фактори засегнатата диабетна популация става изключително хетерогенна и трудна за анализиране.

Антидиабетните средства за лечение в напреднала възраст не се различават от тези за лечение

на захарния диабет тип 2 изобщо¹⁷. За отделните рискови подгрупи могат да бъдат разработени специфични стратегии, базирани на съображения за ефикасност и безопасност. В препоръките на ED-WPOP е предоставен алгоритъм на терапевтично поведение при уязвимите групи пациенти със захарен диабет в напреднала възраст (фиг. 1)^{11,12}.

Предимства на DPP-4 инхибиторите в лечението на захарен диабет тип 2 в напреднала възраст

При диабетите в напреднала възраст наличието на разнообразни съпътстващи заболявания и страдания, които представляват абсолютни или относителни противопоказания и ограничения за употреба на редица антидиабетни медикаменти, повлиява избора на терапевтични препарати.



Фиг. 1. Алгоритъм за понижаване на кръвната захар при уязвими пациенти със захарен диабет тип 2 в напреднала възраст

Обичайно метформинът е медикамент на първи избор, когато няма противопоказания за неговата употреба и значими странични ефекти. Ако той не е достатъчен като монотерапия за постигане на желания гликемичен контрол, се добавя втори медикамент¹⁸. Наличните възможности включват: СУП, меглитиниди, алфа-глюкозидазни инхибитори, пиоглитазон, инсулин, GLP-1 аналози и DPP-4 инхибитори. Всички тези медикаменти могат при необходимост да станат и средство на първи избор, както и да бъдат добавени като трети медикамент според общоприетите препоръки за лечение на захарен диабет тип 2.

Най-интригуващата и многообещаваща терапия за по-възрастни пациенти е тази, базирана на така наречените инкретини – стомашно-чревни хормони, които се секретират основно в пост-прандиалната фаза и стимулират секрецията на инсулин, потискайки в същото време секрецията на глюкагон^{19, 20}. Двата най-важни инкретина са GLP-1 и глюкозо-зависимият инсулиноотропен хормон (GIP). Тези хормони потенцират бързите ефекти на глюкозата върху панкреасните алфа- и бета-клетки, стимулирайки секрецията на инсулин, като само GLP-1 потиска секрецията на глюкагон по глюкозозависим начин (т.е. само когато глюкозните нива са повишени). В резултат на този механизъм на действие инкретините намаляват хипергликемията на практика без риск от хипогликемия. За съжаление, нативните GLP-1 и GIP не могат да бъдат използвани като лечебни средства при захарен диабет тип 2, защото *in vivo* бързо се инактивират, главно от ензима DPP-4. Обаче значителният лечебен потенциал на инкретиновите хормони може да се оползотвори чрез прилагане на DPP-4 резистентни GLP-1 рецепторни агонисти или DPP-4 инхибитори.

Дипептидил пептидаза-4 инхибиторите са сравнително нов клас перорални медикаменти за лечение на захарния диабет тип 2 и са на разположение в клиничната практика от 2006 г. Техният механизъм на действие и профил на безопасност ги прави много подходящи за лечение на диабет тип 2 в уязвимата напреднала възраст. Ефективни са в комбинация с инсулин и други перорални средства. Като монотерапия имат умерен глюкозопонижаващ ефект с редукция на HbA_{1c} от порядъка на 0.5–0.9%. Те *не водят до хипогликемия*, освен в комбинация с инсулин или СУП, неутрални са по отношение на теглото²¹. В допълнение, DPP-4 инхибиторите имат забележим профил на поносимост и безопасност, като на практика няма разлика в страничните им ефекти в сравнение с плацебо. Най-честите нежелани ефекти при ле-

куваните с DPP-4 инхибитори са назофарингити и инфекции на горните дихателни пътища²².

Много важни, съгласно съвременните изисквания за въвеждане в употреба на антидиабетни медикаменти, са данните от най-нови ретроспективни мета-анализи²³ относно сигнификантно по-ниската честота на големи сърдечно-съдови събития при лечение с DPP-4 инхибитори в сравнение с други медикаменти. Този факт предполага вероятни протективни ефекти на DPP-4 инхибиторите върху сърдечно-съдовата система, които настъпват рано в периода на лечение. Благоприятното сърдечно-съдово повлияване кореспондира на данните от експериментални проучвания с GLP-1 рецепторни агонисти и DPP-4 инхибитори върху кардиомиоцити и ендотелни клетки^{23, 24}. Текущите дългосрочни проучвания, проследяващи ефектите на инкретин-базираната терапия върху големи сърдечно-съдови събития, се очаква да предоставят информация в близко бъдеще. Някои окуражаващи резултати вече са налице.

Друг значим за клиничната практика извод от последните ретроспективни мета-анализи²⁵ е, че лечението с DPP-4 инхибитори се свързва с *намаляване на риска от костни фрактури*. Последният феномен, механизмите на който са все още неизяснени, може да бъде много важен при комплексното лечение на хората в напреднала възраст.

Данните от мета-анализите показват също, че ефектът на DPP-4 инхибиторите върху HbA_{1c} може да бъде по-изразен при по-възрастните в сравнение с по-младите пациенти със захарен диабет тип 2²⁶. Ако бъде потвърден, този резултат ще изгради добра основа за избор на първостепенни медикаменти в лечението на захарния диабет тип 2 в напреднала възраст.

Достъпни за употреба са DPP-4 инхибиторите ситаглиптин (25, 50 и 100 mg), вилдаглиптин (50 mg), саксаглиптин (2.5 и 5 mg), алоглиптин (6.25, 12.5 и 25 mg), линаглиптин (5 mg)²⁷.

Профил на ефективност и безопасност на Вилдаглиптин при захарен диабет тип 2 в напреднала възраст

Вилдаглиптин е най-добре проученият представител на DPP-4 инхибиторите по отношение на профила на безопасност/толерантност и ефективност при диабетици в много напреднала възраст.

Един обширен мета-анализ на Pratley и сътр.²⁸, основаващ се на 5 двойно-слепи, рандомизирани, плацебо- или активно-контролирани проучвания, сравнява ефектите на 24-седмична монотерапия

с вилдаглиптин (100 mg дневно) между по-млади (под 65-годишна възраст) и по-възрастни (над 65-годишна възраст) пациенти със захарен диабет тип 2. Въпреки по-ниските базови стойности на HbA_{1c} , кръвна захар и телесно тегло, при пациентите ≥ 65 години се наблюдава тенденция към по-изразено спадане на HbA_{1c} – с 1.2% спрямо 1% при тези < 65 години. Намалването на кръвната захар на гладно е сигнификантно по-голямо при по-възрастните (-1.5 mmol/L спрямо 1.1 mmol/L), а значима редукция на телесното тегло (-0.9 kg) се наблюдава само във възрастовата група над 65 години. В сравнение с по-младите, при по-възрастните пациенти се отчита сигнификантно по-голям процент на постигналите таргетните цели за гликемичен контрол на ADA ($HbA_{1c} < 7\%$) – 47% спрямо 36%, респективно; $P=0.002$). При пациентите с базален $HbA_{1c} \leq 8\%$ (среден базален HbA_{1c} в двете групи – 7.6%) процентът на постигналите гликемичните цели е сигнификантно по-висок при по-възрастните – 63%, спрямо по-младите – 52%; $P=0.034^{28}$.

В същия мета-анализ са обхванати 8 контролирани клинични проучвания с продължителност над 12 седмици по отношение на профила на безопасност на препарата при по-млади ($n=1890$) и по-възрастни ($n=374$) диабетици. Спецификата на страничните ефекти е сходна в двете възрастови групи. Последните са малко по-чести при по-възрастните (63.6%) спрямо по-младите (60.6%), но сходни анализи при употреба на други сравняеми препарати показват по-изразени разлики при последните – 68.1% спрямо 63%. При пациентите над 65-годишна възраст, получаващи вилдаглиптин, са наблюдавани по-често инфекции на горните дихателни пътища (6.4%), замаяност (5.3%), синусит (2.4%) в сравнение с други антидиабетни средства, където честотата на горните е съответно 3.4%, 2.6% и 1.7%. От друга страна, възрастни пациенти, получаващи активно сравняеми антидиабетни препарати, имат по-често диария (11.2%), гадене (6%), периферни отоци (6%) и назофарингит (7.8%), чиято честота е по-малка при получаващите вилдаглиптин – съответно 7%, 2.9%, 1.9% и 1.9%. Важно е да се отбележи, че не са наблюдавани сигнификантни разлики в честотата на нежелани събития между пациентите с леко нарушена бъбречна функция в по-напреднала и в по-млада възраст (62% спрямо 62.1%), както и между по-възрастните с леко нарушена и с нормална бъбречна функция (62% спрямо 64.3%). Хипогликемии са наблюдавани само в 0.8% от по-възрастните пациенти, като не са отчетени тежки епизоди и не се е наложило преустановяване на терапията с вилдаглиптин. Общо за цялата популация диабетици

на лечение с вилдаглиптин отчетените хипогликемии са 0.4%²⁸.

Някои проучвания, чийто дизайн е насочен към сравняване на ефектите на монотерапия с вилдаглиптин при по-възрастна популация диабетици (над 65 години) спрямо терапия с плацебо или метформин, потвърждават благоприятния профил на поносимост и безопасност на вилдаглиптин при полиморбидни пациенти, получаващи изобилие от медикаменти и с повишена честота на леко нарушена бъбречна функция²⁹.

В наскоро публикуван мета-анализ от Schweizer и сътр.³⁰ на база рандомизирани двойно-слепи, контролирани с паралелни групи клинични проучвания с прием на вилдаглиптин 2x50 mg дневно с продължителност ≥ 24 седмици (от 24 до 104 седмици) се обсъждат детайлно ефективността и толерантността към препарата при много възрастни диабетици – над 75-годишна възраст (ср. възраст 77 години). Включени са 7 проучвания с монотерапия с вилдаглиптин и 3 проучвания с добавяне на вилдаглиптин към метформин. В групата пациенти ≥ 75 години лечението с вилдаглиптин води до сигнификантна редукция на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) с -1.1 mmol/L при монотерапия ($P=0.0022$) и с -1.2 mmol/L при добавяне към метформин ($P=0.0140$). Сходно намаление се наблюдава и при по-младите диабетици. Постигане на нива на $HbA_{1c} \leq 7\%$ се наблюдава в 51.6% при монотерапия и в 50.0% при добавена към метформин терапия. При по-младите пациенти тези проценти са по-ниски – съответно 43.2% и 34.0%. Вилдаглиптин не води до покачване на телесно тегло във всички възрастови групи и като моно-, и като комбинирана с метформин терапия. В групата ≥ 75 години се наблюдава известна редукция на тегло: -0.9 kg от изходно средно тегло 75 kg ($P=0.0277$) при монотерапия и -0.2 kg от изходно средно тегло 83 kg ($P=0.6381$) при комбинирана терапия с метформин. В групата < 75 години промените са по-слаби – 0.4 kg от изходно средно тегло 86 kg; $P<0.0001$ при монотерапия и -0.03 kg от изходно средно тегло 89 kg; $P=0.7758$ при комбинирана терапия с метформин.

В допълнение към благоприятните ефекти върху гликемичния контрол, в групата пациенти ≥ 75 години монотерапията с вилдаглиптин води до умерено, но статистически значимо намаление на триглицеридите, общия холестерол, LDL-холестерола, не-HDL холестерола и VLDL-холестерола, без промяна на HDL-холестерола. При добавяне към метформин се наблюдават сходни благоприятни ефекти, като сигнификантно се намалява общият холестерол. При пациентите < 75

години промените са сходни, макар и по-слаби, но статистически също сигнификантни, поради поголемия брой пациенти.

Анализът на хипогликемичните епизоди показва, че при пациентите ≥ 75 -годишна възраст, лекувани с вилдаглиптин като монотерапия или прибавен към метформин, няма потвърдени хипогликемии, включително и тежки такива. При пациентите < 75 -годишна възраст честотата на хипогликемии е много ниска – 0.3% при монотерапия с вилдаглиптин и 0.8% при добавяне на вилдаглиптин към метформин, също без тежки хипогликемии³⁰.

В наскоро публикувано 24-седмично, мулти-центрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (INTERVAL), включващо 278 пациенти със захарен диабет тип 2 ≥ 70 -годишна възраст от 45 амбулаторни центъра в европейски страни (Белгия, България, Германия, Финландия, Словакия, Испания и Обединеното кралство) са отчетени резултатите от лечението при индивидуализиране на терапевтичните цели спрямо локалните препоръки и въз основа на възраст, базален HbA_{1c} , съпътстващи заболявания и уязвимо състояние. Пациентите са били без медикаментозно лечение или неадекватно контролирани – нива на $HbA_{1c} \geq 7.0\% - \leq 10.0\%$; рандомизирани са в две групи – с прием на вилдаглиптин (50 mg еднократно или двукратно дневно) и с прием на плацебо. В групата на лечение с вилдаглиптин 72 (52.6%) пациенти достигат индивиду-

алните си цели с помощта на обучение и медикаментозно лечение спрямо 37 (27%) от пациентите в плацебо-групата; $P < 0.0001$. Това е съпроводено с клинично значимо намаление на HbA_{1c} с 0.9% от изходния (7.9%) при лечение с вилдаглиптин спрямо 0.3% редукция при групата с плацебо при същия изходен HbA_{1c} ; разлика между групите -0.6% (98.8% CI -0.81 до -0.33 ; $P < 0.0001$). Профилът на поносимост и безопасност на вилдаглиптин е сходен с този на плацебо, като се наблюдава незначима честота на хипогликемии, не се съобщават случаи с панкреатит с клинично значими чернодробни нарушения, както и с други странични ефекти³¹.

В заключение, DPP-4 инхибиторите са многообещаващ клас медикаменти в лечението на захарния диабет тип 2 благодарение на комплексния си механизъм на действие, повлияващ основни патогенетични нарушения при това заболяване, както и на благоприятния си профил на безопасност и поносимост. Употребата им е много подходяща за лечение на рискови пациенти със захарен диабет в по-високите възрастови групи. Широкообхватните проучвания с вилдаглиптин при пациенти в напреднала възраст, включително над 75 години, показват изключително добра ефективност при незначим риск от хипогликемии и други нежелани събития.

Статията се изглава с подкрепата на
„Новартис“.

Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care*, 2004, 27:1047–1053.
2. Sloan FA, Bethel MA, Ruiz D Jr, Shea AM, Feinglos MN. The growing burden of diabetes mellitus in the US elderly population. *Arch Intern Med*, 2008, 168:192–9.
3. Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in elderly adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56:M5–M13.
4. Fagot-Campagna A, Bourdel-Marchasson I, Simon D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Care*, 2005, 31:5S35–5S52.
5. Mosnier-Pudar H, Hochberg G, Eschwege E et al. How do patients with type 2 diabetes perceive their disease? Insights from the French DIABASIS survey. *Diab Metab*, 2009, 35:220–227.
6. Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising Therapy for Older Adults with Diabetes Mellitus. *Drugs Aging*, 2007, 24(10):851–863.
7. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the Elderly: More Benefits or Risks? *Adv Ther*, 2012, 29(3):218–233.
8. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*, 2011, 12:627–32.e2.
9. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly. Role of incretin therapies. *Drugs Aging*, 2008, 25:913–25.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in the diabetes, 2009. *Diabetes Care*, 2009, 32(suppl 1):13–61.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.