

ВИЛДАГЛИПТИН – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

М.Б. Анциферов, Л.Г. Дорофеева

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Течение сахарного диабета типа 2 (СД 2) характеризуется прогрессирующим снижением функции β -клеток независимо от проводимой терапии и массы тела. Снижение способности β -клеток секретировать инсулин при увеличении потребности в нем на фоне инсулинорезистентности является характерной чертой СД 2. Это обстоятельство диктует необходимость создания новых лекарственных препаратов, позволяющих не только устранять характерные для диабета метаболические нарушения, но и поддерживать сохранность функциональной активности β -клеток. Представлены данные об использовании в терапии СД 2 ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – вилдаглиптина (Галвус 50 мг) и комбинированного препарата (Галвус Мет; вилдаглиптин 50 мг + метформин 500, 850 или 1000 мг). Результаты проведенных исследований показали, что оба препарата улучшают показатели углеводного обмена, артериального давления, не вызывают повышения массы тела, характеризуются хорошей переносимостью. Выявленные возможности вилдаглиптина как ингибитора ДПП-4 открывают новые возможности повышения эффективности лечения СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), вилдаглиптин, вилдаглиптин + метформин

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является заболеванием, характеризующимся неадекватной секрецией инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы и развитием инсулинорезистентности. Так как СД 2 представляет собой хроническое дегенеративное заболевание с неизбежным прогрессированием, то его лечение носит пожизненный характер и осуществляется путем интенсификации терапии в ответ на ухудшение функции β -клеток. Поэтому традиционный путь лечения больного СД 2 начинается с диеты и режима физических упражнений, которые в дальнейшем дополняются одним из пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а при отсутствии компенсации пациенты вынуждены переходить на инсулин.

Такая последовательность долгое время оставалась бы неизменной, если бы не открытие инкретинов – гормонов, секретлируемых желудочно-кишечным трактом в ответ на прием пищи и способствующих снижению постпрандиального уровня гликемии. Наиболее известными инкретиновыми гормонами являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). В настоящее время разработано два способа поддержания высокого

уровня инкретинов: увеличение концентрации инкретинов путем введения веществ со схожим действием (инкретиномиметиков) и предотвращение разрушения нативных инкретинов посредством замедления их деградации ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Важно отметить, что в отличие от традиционной терапии эти две группы препаратов воздействуют не только на такое проявление СД 2, как повышение уровня глюкозы в крови, но и на его причину – дисфункцию β -клеток, что открывает перспективы для замедления прогрессирования заболевания.

Одним из представителей класса ингибиторов ДПП-4 является препарат вилдаглиптин (Галвус, “Новартис”, Швейцария). Селективное и обратимое ингибирование ДПП-4 повышает концентрации эндогенных ГИП и ГПП-1 в плазме, а также продлевает период их присутствия в крови. Вилдаглиптин, таким образом, усиливает физиологические эффекты обоих инкретиновых гормонов, улучшая глюкозозависимую секрецию инсулина и снижая повышенную секрецию глюкагона. Основным эффектом является снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), наиболее важного показателя долгосрочного гликемического контроля.

За счет физиологического механизма действия, влияющего на дисфункцию островкового аппарата, наблюдающуюся при СД 2, вилдаглиптин улучшает общий контроль уровня глюкозы и позволяет большему количеству пациентов достичь целевых значений HbA_{1c}. Вилдаглиптин применяется у больных СД 2 либо в виде монотерапии в дозе 50 мг или 100 мг, либо в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулином.

Механизм действия вилдаглиптина

Увеличивая уровни ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. За счет повышения содержания эндогенного ГПП-1 вилдаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что улучшает глюкозозависимую регуляцию секреции глюкагона. Снижение избыточного уровня глюкагона во время еды в свою очередь способствует уменьшению инсулинорезистентности.

Механизм действия вилдаглиптина многокомпонентен.

Важными его составляющими являются:

- ингибирование ДПП-4 (основное действие);
- повышение уровней ГПП-1 и ГИП (требуемый эффект);
- эффекты в отношении функций островков поджелудочной железы (усиление инсулинового ответа β -клеток и уменьшение глюкагонового ответа α -клеток на глюкозу) и снижение инсулинорезистентности;
- снижение уровня глюкозы (натощак и после приема пищи, влияние на гликемический профиль и эндогенную продукцию глюкозы);
- снижение уровня липидов после приема пищи;
- воздействие на опорожнение желудка.

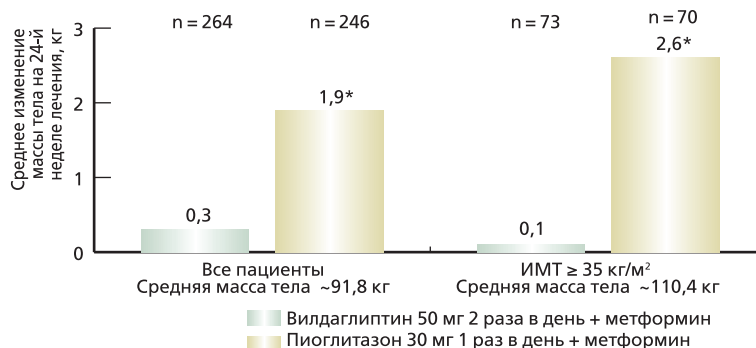
Исследования показали, что после однократного приема вилдаглиптина у здоровых добровольцев и многократного приема у пациентов с СД 2 происходит торможение активности ДПП-4, при этом длительность ингибирования была дозозависимой; дозы 50 мг и 100 мг, принимаемые однократно в сутки, одинаково эффективно обеспечивали подавление активности ДПП-4 во время дневных приемов пищи, однако доза 100 мг была более эффективной в ночной период.

Повышение уровней ГПП-1 и ГИП было продемонстрировано у больных СД 2, получавших вилдаглиптин в течение 4 недель: отмечалось возрастание уровней инкретинов после приема пищи и натощак, их повышенные уровни сохранялись как в течение дня, так и в ночные часы.

В итоге улучшение функции островкового аппарата поджелудочной железы и снижение инсулинорезистентности при приеме вилдаглиптина является результатом улучшения функции β -клеток (повышение секреции инсулина) и α -клеток (снижение избыточной секреции глюкагона) и повышения чувствительности к инсулину.

Улучшение гликемического контроля, проявляющееся в снижении уровня HbA_{1c} , было изучено различными методами (уровень глюкозы в плазме натощак и после приема пищи, суточный гликемический профиль, продукция эндогенной глюкозы). Вилдаглиптин снижал концентрацию глюкозы в плазме после приема пищи у больных

Рис. 1. Вилдаглиптин плюс метформин: отсутствие набора веса



Примечание. ИМТ – индекс массы тела.
* $p < 0,001$ в сравнении с пиоглитазоном.

СД 2 в клинических исследованиях II фазы (в монотерапии и в комбинации с ПСМ или метформинном).

Влияние препарата на уровни липидов было изучено путем измерения липидных фракций у больных СД 2, получавших вилдаглиптин в течение 4 недель до и после приема пищи, богатой жирами. На фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови.

Таким образом, вилдаглиптин подавляет активность ДПП-4, что приводит к повышению уровня инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП), которые улучшают чувствительность и ответ клеток поджелудочной железы на действие глюкозы. В свою очередь повышенные уровни инкретиновых гормонов, увеличивая уровень инсулина и снижая уровень глюкагона, позволяют добиться более эффективного контроля гликемии натощак и после приема пищи, а также снижают ночную продукцию глюкозы клетками печени. Это приводит к важному клиническому эффекту – снижению уровня HbA_{1c} .

Обзор основных исследований

Более 20 тыс. пациентов принимали участие в клинических испытаниях вилдаглиптина, при этом 14 тыс. больных непосредственно получали препарат. Все исследования были контролируемыми многоцентровыми двойными слепыми с параллельными группами. Принимавшие в них участие пациенты были преимущественно белой расы с небольшим преобладанием мужчин. Исходные характеристики

и количество больных, досрочно прекративших участие, были сравнимыми по группам в каждом исследовании, а незначительные различия не влияли на достоверность анализа.

При использовании вилдаглиптина в комбинации с наиболее часто применяемыми ПССП отмечались стойкое и продолжительное снижение уровня глюкозы в крови, хорошая переносимость у различных групп пациентов, включая лиц 65 лет и старше [1, 2], а также больных с неудовлетворительной компенсацией СД [1, 2]. В комбинации с метформинном вилдаглиптин обеспечивает существенное и продолжительное снижение уровня гликемии у пациентов с ожирением [1].

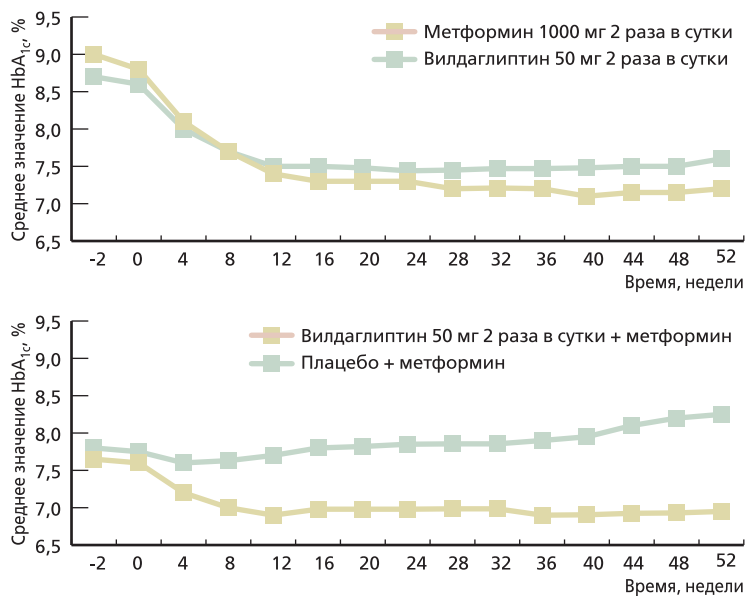
Также препарат продемонстрировал свою эффективность в комбинации с ПСМ и тиазолидиндионом (ТЗД).

Вилдаглиптин зарегистрирован в России в 2008 г. под торговым наименованием Галвус и выпускается в дозировке 50 мг.

Вилдаглиптин + метформин

Комбинация вилдаглиптина и метформина позволила достичь снижения уровня HbA_{1c} на 1,1 %, более выраженного в сравнении с группой, принимавшей метформин + плацебо [3]. Это можно расценивать как важнейший фактор снижения риска развития поздних осложнений СД (на 21 %) [4]. Кроме того, добавление вилдаглиптина к терапии метформинном обеспечило такую же эффективность, как и применение метформина в сочетании с ТЗД. При этом не наблюдалось набора массы тела [6] (рис. 1).

Рис. 2. Средние показатели HbA_{1c} при монотерапии (вилдаглиптин или метформин) и комбинированной терапии (вилдаглиптин + метформин)



Эффективность вилдаглиптина при длительном применении подтверждается ключевым исследованием моно- и комбинированной терапии продолжительностью 52 недели (рис. 2).

Результаты, полученные при сочетанном использовании вилдаглиптина и метформина, явились предпосылкой создания комбинированного препарата Галвус Мет, (вилдаглиптин + метформин), регистрация которого в России ожидается в 2009 г. Галвус Мет является препаратом выбора в случаях, когда монотерапия метформином не дает существенного результата. Вилдаглиптин в комбинации с метформином обеспечивает надежный контроль уровня глюкозы в крови. По данным исследований [5], пациенты с недостаточным контролем уровня глюкозы в крови при приеме метформина улучшали этот показатель в 4 раза при добавлении вилдаглиптина к исходной терапии (54,1 против 13,3 % при комбинации метформина с плацебо). Препарат Галвус Мет выпускается в трех дозировках: 50 мг вилдаглиптина + метформин в дозах 500, 850 или 1000 мг, кратность приема – 2 раза в день.

Вилдаглиптин + препараты сульфонилмочевины

Вилдаглиптин был эффективен и хорошо переносился пациентами

с СД 2, получавшими ПСМ. Добавление вилдаглиптина к глимепириду приводило к дополнительному снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию глимепиридом (0,7 ± 0,1 %) [7]. В такой комбинации применение вилдаглиптина также не вызывало повышения массы тела у пациентов и ассоциировалось с минимальным риском гипогликемии [7].

Вилдаглиптин + ТЗД

У пациентов, плохо компенсированных на терапии пиоглитазоном (HbA_{1c} 8,7 %), добавление вилдаглиптина позволило снизить этот показатель более чем на 1,5 % [8]. Среди пациентов, изначально получавших комбинацию вилдаглиптин + ТЗД, 65 % достигли целевых значений HbA_{1c} < 7 % по сравнению с 43 % больных, получавших монотерапию ТЗД [5].

Частота развития нежелательных побочных эффектов

Общая частота нежелательных явлений была сравнимой в группах вилдаглиптина и плацебо в комбинации с метформином. Снижение частоты нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта отмечалось при

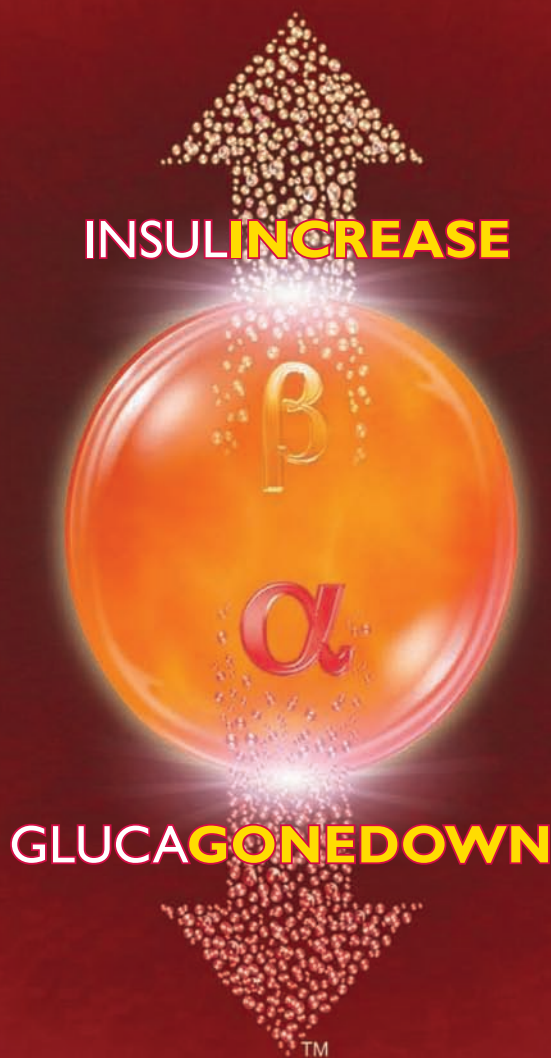
сравнении комбинации вилдаглиптина + метформин (15 %) с комбинацией плацебо + метформин (18 %). При этом частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой и сравнимой в обеих группах. Из клинически значимых нежелательных явлений головная боль встречалась более часто при приеме комбинации вилдаглиптин + метформин, чем при приеме плацебо в комбинации с метформином. Не отмечено утяжеления известных побочных эффектов метформина при добавлении к терапии вилдаглиптина.

В исследованиях комбинированной терапии применение вилдаглиптина не было связано с повышением частоты гипогликемий при сочетании с метформином. Доля пациентов с гипогликемическими явлениями в группе вилдаглиптин + глимепирид была немного выше, чем в группе плацебо (2,4 по сравнению с 0,6 %). Отмечавшиеся явления гипогликемии были легкой степени и не требовали прекращения приема препарата. Как и ожидалось, значительно большая частота гипогликемий наблюдалась в исследовании с инсулином, но она была ниже в группе вилдаглиптин + инсулин (22,9 %), чем в группе плацебо + инсулин (29,6 %). В группе плацебо + инсулин большее количество гипогликемических реакций имели среднюю степень тяжести. В этой же группе было отмечено несколько тяжелых эпизодов гипогликемии.

По сравнению с метформином пациенты с уже имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и/или дислипидемия) не продемонстрировали более высокую смертность, частоту инфаркта миокарда или инсульта при приеме вилдаглиптина. Частота отдельных сердечно-сосудистых нарушений (артериальная гипертензия, значимые отклонения ЭКГ) не увеличивалась при моно- или комбинированной терапии с использованием вилдаглиптина. Более того, у больных, принимавших вилдаглиптин, наблюдалась тенденция к снижению уровня

ГАЛВУС : α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

вилдаглиптин



Краткая информация о применении препарата Галвус (вилдаглиптин)

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.

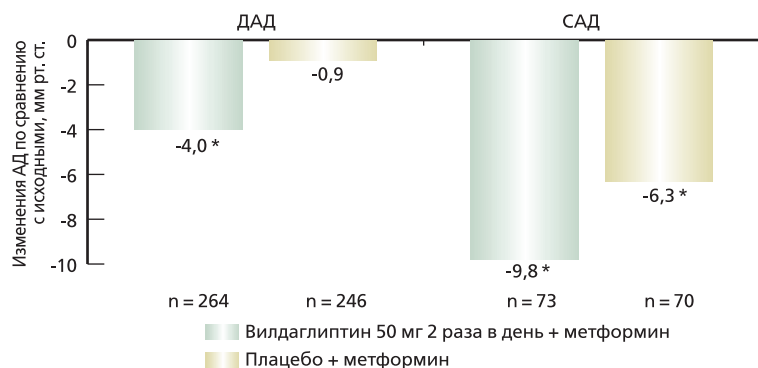
Показания. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус® принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус® рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса® составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиола или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекции режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования Галвуса®. **С осторожностью.** Галвус® не рекомендуется применять у пациентов: с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАт или АсАт $> 2,5$ раза выше верхней границы нормы, $2,5 \times$ ВГН); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса®, а также в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) регулярно рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса® терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус® применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвуса® у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус® обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса® с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса® в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). **Монотерапия.** Часто: головокружение. Иногда: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинной. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндионом. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере; 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.



 NOVARTIS

000 «Новартис Фарма»:
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268;
www.novartis.ru

Рис. 3. Снижение артериального давления на фоне приема вилдаглиптина



Примечание. АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое АД; САД – систолическое АД.
*p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.

артериального давления (на 1–3 мм рт. ст.; рис. 3).

Одной из наиболее важных проблем терапии СД 2 является одновременное снижение уровня глюкозы в крови и массы тела. При применении многих из имеющихся в арсенале врачей антидиабетических препаратов отмечается тенденция к увеличению массы тела. В этом смысле вилдаглиптин имеет преимущества, т. к. не способствует прибавке веса.

Таким образом, основными достоинствами вилдаглиптина в отношении нежелательных побочных эффектов являются:

- переносимость и безопасность, схожие с таковыми при приеме плацебо, без увеличения общей частоты зарегистрированных нежелательных явлений, токсичности в отношении

основных систем и органов в монотерапии, ухудшения переносимости или профиля безопасности при комбинации с другими препаратами;

- лучшая переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с метформином;
- низкий риск гипогликемий, в отличие от других пероральных сахароснижающих препаратов повышающих уровень инсулина независимо от исходных значений гликемии. Вилдаглиптин в соответствии с глюкозозависимым механизмом действия не повышал частоту эпизодов гипогликемии при монотерапии, в комбинации с инсулином (меньшее количество и меньшая тяжесть эпизодов гипогликемии, чем при применении инсулина и плацебо) и в комбинации с метформином;

ЛИТЕРАТУРА

1. Novartis: Data on File.
2. Garber A, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1326–463.
3. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890–95.
4. Stratton I, et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ* 2000;321:405–12.
5. Dejager S, et al. Achievement of Glycemic Targets with Vildagliptin. Presented at EASD 17–21 September 2007 (Abstract A-07-899).
6. Bolli G, et al. Efficacy and Tolerability of Vildagliptin vs. Pioglitazone when Added to Metformin: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82–90.
7. Garber A, et al. Efficacy and Tolerability of Vildagliptin Added to a Sulphonylurea (SU) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). Presented at ADA, 22–26 June 2007 (Abstract 501-P).
8. Rosenstock J, et al. Efficacy and Tolerability of Initial Combination Therapy with Vildagliptin and Pioglitazone Compared with Component Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):175–85.

- отсутствие данных о повышении сердечно-сосудистого риска. Вилдаглиптин не повышает сердечно-сосудистый риск, что подтверждается отсутствием влияния на массу тела, отеков и признаков сердечной недостаточности, а также нейтральным эффектом на липидемию натошак и улучшением липидного профиля после приема пищи.

Заключение

Высокая распространенность и хроническое течение СД 2 всегда будут стимулировать поиск новых методов лечения этого тяжелого заболевания. Современная ситуация в клинической эндокринологии характеризуется недостаточной эффективностью существующих методов терапии. В этих условиях все актуальнее становится идея создания новых препаратов для лечения СД 2. Роль инновационных лекарств с принципиально новым механизмом действия будет все более значимой, т. к. открывает новые возможности коррекции дисфункции островков поджелудочной железы при СД 2, замедления прогрессирования заболевания. Вилдаглиптин, являясь представителем нового класса препаратов для лечения СД 2, обладает рядом преимуществ в сравнении с традиционной терапией, в первую очередь благодаря физиологическим механизмам противодиабетического действия.