ИННОВАЦИОННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ГАЛВУС МЕТ (ВИЛДАГЛИПТИН + МЕТФОРМИН) В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

М.Б. Анциферов
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Рассматриваются современные возможности лечения сахарного диабета типа 2 (СД2), представлены критерии выбора оптимального препарата для комбинированной терапии этого заболевания (в дополнение к метформину). К числу таких препаратов относится ингибитор дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптин (Галвус), улучшающий гликемический контроль у пациентов с СД2 путем повышения секреторных ответов α- и β-клеток поджелудочной железы и увеличения их чувствительности к глюкозе. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующие, что у больных СД2, не достигших целевых параметров гликемии на фоне монотерапии метформином, использование фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) позволяет добиться выраженного улучшения показателей углеводного обмена без повышения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемий. Отмечается, что использование вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином сопряжено с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, улучшением липидного профиля и снижением артериального давления у пациентов с СД2, а также артериальной гипертензией.

Ключевые слова: *сахарный диабет типа 2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, вилдаглиптин, метформин, Галвус Мет*

В соответствии с современными международными и национальными стандартами метформин рекомендуется в качестве препарата первого выбора в лечении больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) сразу же после установления диагноза заболевания одновременно с изменением образа жизни [1]. Известно, что метформин подавляет повышенную продукцию глюкозы печенью и повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина. За счет этого происходит улучшение метаболического контроля (снижение уровня гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c}) без повышения массы тела и риска гипогликемий [2, 3]. Однако, поскольку СД2 является неуклонно прогрессирующим заболеванием, с течением времени эффективность монотерапии метформином постепенно снижается и большинству пациентов требуется уже комбинированная терапия [3]. Критериями выбора оптимального препарата для комбинированной терапии СД2 являются такие как обеспечение длительного гликемического контроля, безопасность, переносимость, позитивное влияние на массу тела, липидный профиль и артериальное давление. В этом плане терапия с включением в комбинацию препаратов, пролонгирующих действие и усиливающих активность инкретинов (ГПП-1 и ГИП), соответствует указанным выше критериям [4].

Вилдаглиптин (Галвус, Новартис Фарма) является мощным селективным пероральным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). За счет ингибирования ДПП-4 происходит повышение уровней инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Таким образом, вилдаглиптин улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2 путем повышения секреторных ответов α- и β-клеток поджелудочной железы и увеличения их чувствительности к глюкозе.

Эффективность, переносимость и безопасность комбинированной терапии вилдаглиптином + метформин были доказаны в процессе реализации широкомасштабной программы клинических исследований. В этой программе приняли участие более 22 тыс. пациентов с СД2, из них около 14,4 тыс. получали вилдаглиптин. В долгосрочных исследованиях 3700 пациентов получали терапию вилдаглиптином более года, а 1800 – более 2 лет. Таким образом, вилдаглиптин является одним из наиболее изученных представителей группы ингибиторов ДПП-4.

Одно из самых интересных исследований [5] включило 544 пациента с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} – 7,5–11,0 %; среднее значение – 8,4 %), принимающих метформин (более 1500 мг/сут). При его проведении использовался двойной слепой дизайн. Пациенты были рандомизированы в 3 группы, получавшие вилдаглиптин в дозах 50 мг 1 или 2 раза в сутки + метформин или плацебо + метформин на протяжении 24 недель. Доза метформина титровалась минимум до 2000 мг/сут во всех 3 группах и в среднем составляла 2100 мг/сут. Через 24 недели терапии средний уровень HbA_{1c} достоверно снизился на 0,7 % в группе Галвус 50 мг 1 раз в сутки + метформин ($n = 143$) и на 1,1 % – в группе Галвус 50 мг 2 раза в сутки + метформин ($n = 143$) в сравнении с плацебо + метформин ($n = 130$; $p < 0,001$ для всех групп; *рис. 1А*). Средний исходный уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН; 9,1–10,1 ммоль/л) снизился при применении указанных режимов комбинированной терапии в сравнении с группой плацебо на 0,8 ($p < 0,03$) и 1,7 ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно (*рис. 1Б*).

Также показано, что комбинированная терапия Галвусом 2 раза в сутки + метформин ассоциировалась с более выраженным снижением уровня HbA_{1c}

в сравнении с плацебо в группах пациентов 65 лет и старше, с ожирением и с исходно высокими значениями HbA_{1c}. Терапия Галвусом + метформин не вызвала повышения массы тела: средние ее изменения составили 0,4 и 0,2 кг в группах терапии Галвусом 1 и 2 раза в сутки. В группе плацебо наблюдалось увеличение массы тела на 1 кг ($p < 0,001$).

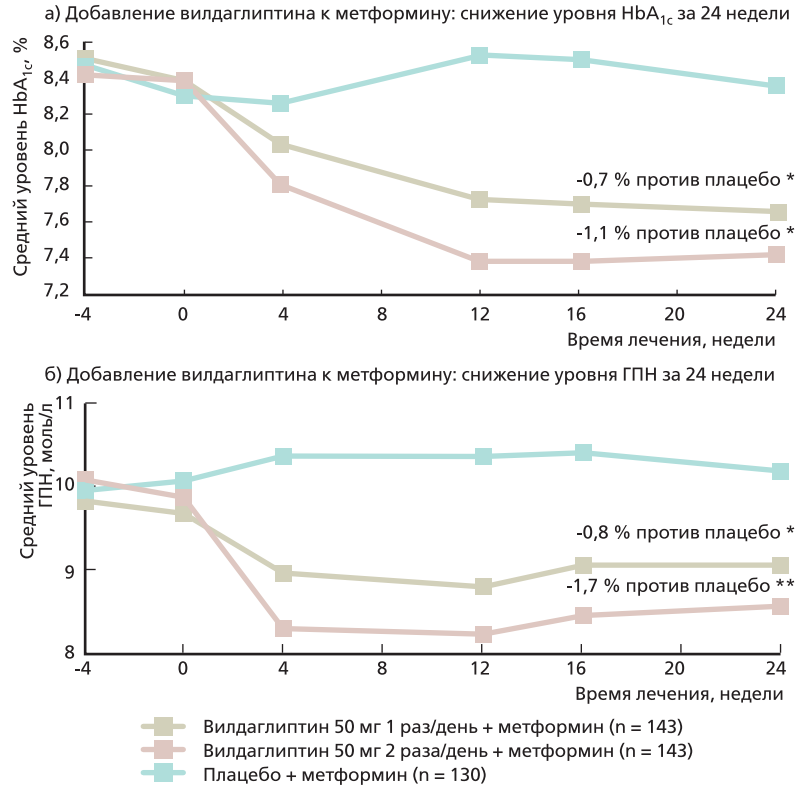
При оценке безопасности установлено, что по одному пациенту в каждой из групп (из 177 больных группы терапии Галвусом 1 раз в сутки, из 183 – группы терапии Галвусом 2 раза в сутки и из 181 – группы плацебо) испытали по одному эпизоду легкой гипогликемии за все время наблюдения.

Необходимо отметить, что метаанализ базы данных Кохрейна [6] показал, что препараты группы ингибиторов ДПП-4 не вызывают тяжелых гипогликемий и очень редко приводят к легким эпизодам гипогликемии.

У части пациентов, принявших участие в приведенном выше исследовании, было проведено изучение функции β-клеток для оценки скорости секреции инсулина (ССИ) относительно уровня гликемии. Этот показатель определялся по величине площади под кривой "концентрация–время" (ППК) 2-часовой ССИ относительно ППК 2-часовой гликемии при проведении стандартного пищевого теста исходно и через 24 недели терапии [4]. Динамика значений функции β-клеток и 2-часовой постпрандиальной гликемии (ППГ) на фоне терапии Галвусом + метформин и плацебо + метформин показана на *рис. 2*. Через 24 недели лечения скорость секреции инсулина относительно уровня гликемии по сравнению с плацебо выросла на 5,3 пмоль/мин/м²/мМ у пациентов, получавших Галвус 1 раз в сутки + метформин, и на 5,7 пмоль/мин/м²/мМ у пациентов, получавших Галвус 2 раза в сутки + метформин ($p < 0,001$).

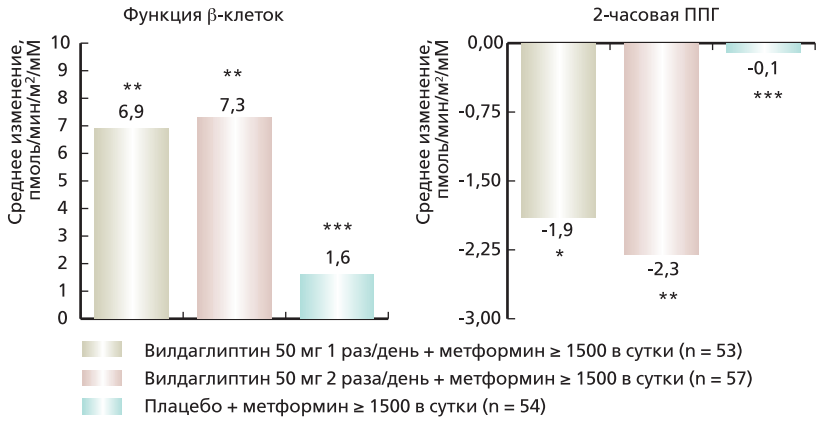
Комбинация Галвус + метформин изучалась и в сравнении с другими режимами комбинированной терапии. Так, в одном из исследований проведено ее сравнение с терапией метформином + пиоглитазон. По дизайну это исследование также было двойным слепым. Участвовавшие в нем 576 пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} – 7,5–11,0 %; среднее ~8,4 %) на фоне стабильных доз метформина (~1500 мг/сут) были рандомизированы в две группы, одна из которых получала Галвус 50 мг 2 раза в сутки + метформин, другая – пиоглитазон 30 мг 1 раз в сутки + метформин. Дозы метформина титровались у всех пациен-

Рис. 1. **Эффекты добавления вилдаглиптина в сравнении с плацебо к терапии метформином на динамику уровня (а) HbA_{1c} и (б) ГПН в течение 24 недель терапии**



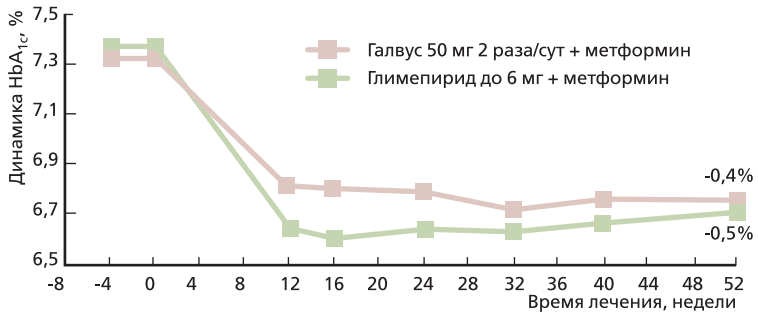
Примечание. Вся популяция пациентов, исходно включенных в исследование.
Адаптировано с разрешения Bosi E. и соавт. [4].
* $p < 0,001$; ** $p < 0,003$.

Рис. 2. **Средняя динамика скорости секреции инсулина относительно уровня гликемии слева и 2–часовая ППГ – справа в группах терапии Галвусом + метформин, в сравнении с плацебо + метформин**



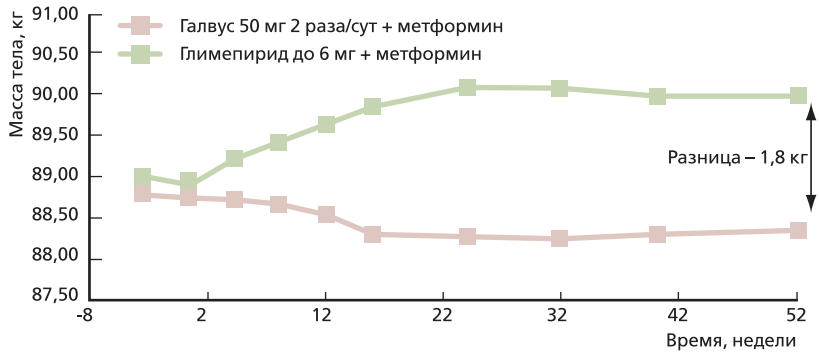
Примечание. Адаптировано с разрешения Bosi E. и соавт. [4].
** $p < 0,001$; ** $p < 0,001$; *** - Не достоверно в сравнении с исходными значениями.

Рис. 3. **Средняя динамика HbA_{1c} на фоне терапии вилдаглиптином в сравнении с глимепиридом, оба в сочетании с метформином (средняя суточная доза 1,9 г) при промежуточном анализе через 52 недели**



Ferrannini E. и соавт. Diabetos Obes Metab (в печати).

Рис. 4. **Влияние Галвуса в сравнении с глимепиридом на массу тела**



Примечание. Данные на популяцию по протоколу Ferrannini E. и соавт. Diabetos Obes Metab (в печати). Неопубликованные данные Novartis Pharmaceuticals, LAF237A2308.

тов минимум до 2000 г/сут. [5]. Через 24 недели терапии было показано, что эффективность лечения в обеих группах оказалась сравнимой: динамика снижения уровня HbA_{1c} составила 0,9 и 1 % соответственно. В подгруппе пациентов с исходно высоким уровнем HbA_{1c} (выше 9,0 %, в среднем 9,7 %) отмечено его снижение на 1,5 % в обеих группах. При равной эффективности терапии комбинация Галвус + метформин переносилась значительно лучше, особенно в плане повышения массы тела. У пациентов, получавших пиоглитазон, отмечено повышение массы тела в среднем на 1,6 кг в сравнении с терапией вилдаглиптином ($p < 0,001$); у пациентов с исходным индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м^2 и выше межгрупповая разница оказалась равной 2,5 кг ($p < 0,001$). При анализе параметров безопасности показано, что 1 из 295 пациентов, получавших терапию вилдаглиптином, и 1 из 280 группы пиоглитазона испытали легкие эпизоды гипогликемии.

Еще одно оригинальное исследование посвящено сравнению наиболее распространенного, традиционного режима терапии метформином + производные сульфонилмочевины (ПСМ) с комбинацией Галвус + метформин. Галвус или ПСМ добавлялись к терапии метформином в случае необходимости улучшения контроля СД2. В указанном двойном слепом исследовании приняли участие 2789 пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} – 6,5–8,5 %) на фоне терапии метформином. Все пациенты были рандомизированы в группы, получавшие Галвус 50 мг 2 раза в сутки + метформин или глимепирид 6 мг 1раз в сутки + метформин. Длительность наблюдения составила один год. Средняя доза метформина исходно достигала 1900 мг/сут. Результаты исследования показали, что среднее снижение уровня HbA_{1c} через год лечения составило 0,4 % в группе, получавшей Галвус + метформин, и 0,5 % в группе, принимавшей глимепирид + метформин (*рис. 3*). Таким образом, показана сравнимая эффективность глимепирида и вилдаглиптина с разницей в 0,1 %, что соответствует критерию “не хуже” (97,5 % доверительный интервал – 0,02–0,16). Аналогичная динамика снижения HbA_{1c} через год отмечена и в подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} > 8,0 %, у больных с ИМТ более 30 кг/м^2, а также в подгруппе пациентов старше 65 лет.

Через 52 недели 54 % пациентов из группы, получавшей Галвус + метформин, достигли целевых значений HbA_{1c} < 7,0 %; из группы, получавшей глимепирид + метформин, – 56 %. Снижение ГПН и ППГ в этих группах также оказалось сравнимым. Несмотря на равную эффективность терапии в плане улучшения контроля диабета, через год между схемами лечения отмечена разница в частоте побочных эффектов.

Так, масса тела снизилась незначительно в группе терапии Галвусом + метформин и повысилась в группе терапии глимепиридом + метформин (межгрупповая разница – 1,8 кг; *рис. 4*). На липидный профиль терапия вилдаглиптином оказывала нейтральное или положительное действие (снижение уровня липидов натощак). В группе терапии глимепиридом отмечено повышение уровней триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

Также было зарегистрировано выраженное снижение риска развития гипогликемий на фоне терапии Галвусом + метформин: только 1,7 % пациентов из 1389 отметили 39 легких эпизодов гипогликемии; тяжелых гипогликемий не наблюдалось. Для сравнения: в группе терапии глимепиридом 16,2 % пациентов испытали 554 гипогликемических эпизода, включая 10 тяжелых. Низкий риск гипогликемий на фоне терапии Галвусом + метформин отмечен на фоне улучшения контроля (снижение уровня HbA_{1c} как и на терапии глимепиридом). Это позволяет предположить, что вилдаглиптин улучшает чувствительность к глюкозе α- и β-клеток поджелудочной

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин

вилдаглиптин/метформин

α и β в контроле диабета

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, тиазолидиндиона 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 х 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 сульфонилмочевиной. 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.

Краткая информация о применении препарата ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®
Лекарственная форма. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг.
Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями): при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином; у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сывороткиа крови ≥ 1,5 мг% (> 135 мкмол/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг% (> 110 мкмол/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвуса Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвуса Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Мет у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. **Пациенты с нарушением функции почек.** Галвус Мет не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сывороткиа сывороткиа крови ≥ 1,5 мг% (> 135 мкмол/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг% (> 110 мкмол/л) для женщин. **Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.** Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. **Применение у пациентов в возрасте < 18 лет.** Поскольку безопасность и эффективность Галвуса Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвуса Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие. Вилдаглиптин.** Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Особые указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: головокружение, головная боль, запор, артралгия. Иногда: гипогликемия, кожная сыпь, периферические отеки. Характерно повышение активности АлАт и АсАт (без клинического проявления). Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина В12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развившиеся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

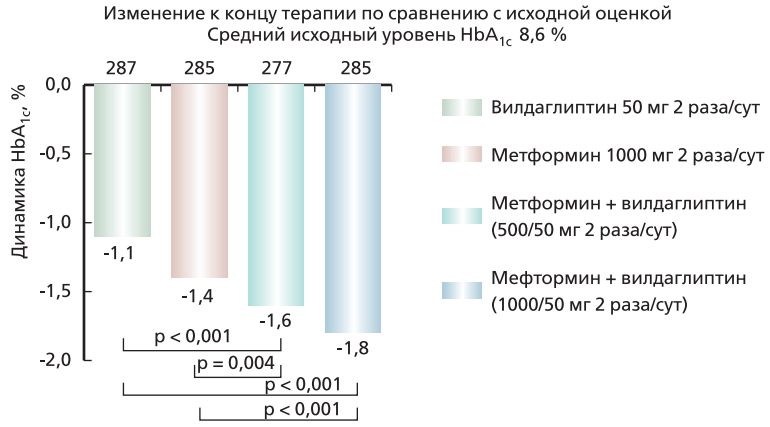
Галвус
вилдаглиптин

NOVARTIS

Галвус Мет
вилдаглиптин/метформин

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

Рис. 5. **Средняя динамика HbA_{1c} от исходных значений через 24 недели терапии у пациентов, ранее не получавших терапии, на фоне терапии вилдаглиптином в монотерапии, метформином в монотерапии, фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин**



Примечание. Неопубликованные данные Novartis Pharmaceuticals, LAF237A2308.

железы, подавляет избыточную продукцию глюкагона α-клетками и продукцию глюкозы клетками печени.

Вилдаглиптин в сочетании с метформином выпускается под торговой маркой Галвус Мет (Новартис Фарма, Швейцария) в трех фиксированных комбинациях: 50/500, 50/850 и 50/1000 мг. В России препарат зарегистрирован в марте 2009 г.

Такая фиксированная комбинация была создана на основе предположения о том, что вилдаглиптин и метформин могут дополнять друг друга в плане повышения активности инкретинов. В дальнейшем было доказано, что вилдаглиптин, ингибируя фермент ДПП-4, повышает уровни активности ГПП-1 и ГИП. Одновременно метформин повышает уровень ГПП-1 путем усиления его синтеза. Такой синергизм действия может потенциально повышать уровни инкретинов до максимума [7–14].

Проведенные исследования доказали высокую эффективность, безопасность и удобство данной фиксированной комбинации. Ее применение возможно не только у пациентов с СД2, уже получающих соответствующее лечение и нуждающихся в улучшении контроля гликемии, но и у впервые выявленных больных в качестве начальной терапии.

У пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию и нуждающихся в улучшении гликемического контроля, фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA_{1c}, чем монотерапия каждым из этих препаратов в отдельности. Поэтому начало медикаментозной терапии СД2 с назначения препарата Галвус Мет используется уже во многих странах Европы. Кроме того, простота применения комбинации двух лекарственных средств в единой таблетированной форме положительно влияет на приверженность пациентов лечению [14–17].

Данные по эффективности фиксированной комбинации Галвус Мет в популяции пациентов, ранее не получавших терапии, были получены в ходе двойного слепого 24-недельного исследования, в котором приняли участие 1179 пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,5–11,0 %. Больные были распределены в группы, получавшие одну из следующих схем лечения: вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки); метформин (1000 мг 2 раза в сутки); фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин в дозе 50/500 мг 2 раза в сутки; фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин в дозе 50/1000 мг 2 раза в сутки [16, 17]. Группы пациентов не различались по возрасту, полу, исходным значениям ИМТ, уровням HbA_{1c}, ГПН и длительности диабета. Средний исходный уровень HbA_{1c} составлял 8,7 %. Под влиянием проведенного лечения уровень HbA_{1c} снизился на 1,1 % в группе терапии вилдаглиптином, на 1,4 % – в группе терапии метформином, на 1,6 % – в группе терапии препаратом Галвус Мет 50/500 мг и на 1,8 % – в группе терапии Галвусом Мет 50/1000 мг (*рис. 5*).

Интересные данные были получены в открытом исследовании с участием 94 больных СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} выше 11,0 % и/или ГПН выше 15 ммоль/л. Было показано, что Галвус Мет в дозе 50/1000 мг 2 раза в сутки обеспечил снижение уровня HbA_{1c} на 3,7 % по сравнению с исходными значениями через 24 недели терапии ($p < 0,001$). Конечно, необходимо начинать или интенсифицировать лечение задолго до того момента, когда гликемия достигает таких значений. Но необходимо заметить, что достигнутое снижение уровня HbA_{1c} в такой группе пациентов является весьма значительным и превосходит по этому показателю все известные варианты комбинированных режимов сахароснижающей терапии с помощью пероральных препаратов. Отметим также, что оба комбинированных режима терапии ассоциировались с некоторым снижением массы тела – в среднем на 0,6 кг.

В группах монотерапии вилдаглиптином ($n = 297$) и метформином ($n = 292$) отмечено всего два эпизода легкой гипогликемии, в обеих группах терапии препаратом Галвус Мет ни одного эпизода гипогликемии не наблюдалось.

Таким образом, у больных СД2, не достигших целевых параметров гликемии на фоне монотерапии метформином, использование комбинации вилдаглиптин + метформин (Гавлус Мет) позволяет добиться выраженного улучшения показателей углеводного обмена без повышения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемий. Многочисленные клинические исследования доказали, что такое действие комбинации связано с улучшением глюкозозависимой секреции инсулина и глюкозозависимого контроля секреции глюкагона. Показаны преимущества комбинации вилдаглиптина с метформином по сравнению с добавлением к метформину ПСМ с точки зрения лучшей переносимости, отсутствия повышения массы тела и

частоты гипогликемий при одинаковой эффективности. Кроме того, использование вилдаглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с метформином сопряжено с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, улучшением липидного профиля и снижением артериального давления у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией [18]. Фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) удобна для пациентов.

Таким образом, препараты группы ингибиторов ДПП-4, такие как Галвус и его комбинация с метформином Галвус Мет, расширяют возможности для проведения эффективной и безопасной терапии СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963–72.*
2. *Stumvoll M, Haring HU, Matthaei S. Metformin. Endocr Res 2007;32:39–57.*
3. *UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854–65.*
4. *Bosi E, Camisasca RP, Collober C, 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.*
5. *Bolli G, Dotta F, Rochotte E, 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.*
6. *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane CD006739. doi:10.1002/14651858. CD006739.pub2. Database of Syst Rev 2008.*
7. *Balas B, Baig MR, Watson C, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1249–55.*
8. *Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2006;49:2049–57.*
9. *Rosenstock J, Foley JE, 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;31:30–35.*
10. *Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. Biochem Biophys Res Commun 2002;298:779–84.*
11. *Hinke SA, Kuhn-Wache K, Hoffmann T, et al. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. Biochem Biophys Res Commun 2002;291:1302–08.*
12. *Migoya EM, Miller JL, Larson PJ, et al. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. Diabetologia 2008;51(Suppl. 1):S52, abstr. 0111.*
13. *Dunning BE, Ligueros-Saylan M, D'Alessio DA, et al. Differential effects of DPP-4 inhibition on incretin hormone levels in drug-naive and metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51(Suppl. 1):110–111, abstr. 0174.*
14. *Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther 2002;24:460–67.*
15. *Blonde L, Wogen J, Kreilick C, et al. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. Diabetes Obes Metab 2003;5:424–31.*
16. *Eucreas [package insert]. Nurnberg, Germany: Novartis Pharma GmbH; 2008.*
17. *Bosi E, Dotta F, Jia Y, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatmentnaive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2009;11:506–15.*
18. *Kothny W, Gimpelewicz CR, Byiers S, et al. Cardiovascular safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Poster presented at: European Association for the study Diabetes-44th Annual Scientific Sessions; September 7–11, 2008; Rome, Italy. Poster P-915.*

Информация об авторе:

***Анциферов Михаил Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы.*

Тел. 8(499) 246-65-73, e-mail: antsiferov@rambler.ru