

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГАЛВУС МЕТ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В МОСКВЕ

М.Б. Анциферов

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы

Раскрываются преимущества применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) больными сахарным диабетом 2 типа (СД2), обусловленные их многосторонним и физиологическим воздействием на основные патогенетические механизмы развития этого заболевания, особенно при использовании в комбинации с метформином. В России широко применяются ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин (Галвус) и фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет). Представлены предварительные результаты стартовавшей в Москве программы “Эффективность препарата Галвус Мет в реальной клинической практике врача-эндокринолога”, показавшие, что применение указанного препарата пациентами с СД2 существенно улучшает гликемический контроль, хорошо переносится, благоприятно влияет на массу тела и уровень артериального давления.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, вилдаглиптин, метформин

The article shows the advantages of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) associated with their multifaceted and physiological effects on the basic pathogenetic mechanisms of this disease, especially when used in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). In Russia, DPP-4 inhibitors vildagliptin (Galvus) and a fixed combination of vildagliptin + metformin (Galvus Met) are widely used. Preliminary results of the program “Efficacy of Galvus Met in real-life clinical practice of endocrinologists” started in Moscow are presented; it was shown that the use of this drug in DM2 patients significantly improves glycemic control, is well tolerated and has beneficial effect on body weight and blood pressure.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, vildagliptin, metformin

Достижение оптимальных целей лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений является актуальной задачей современной диабетологии. Проведение терапии с учетом основных звеньев патогенеза заболевания – непереносимое условие решения этой проблемы.

В соответствии с существующей в настоящее время концепцией в механизме развития СД2 выделяют следующие компоненты:

- резистентность периферических тканей (жировой, мышечной и ткани печени) к инсулину;
- нарушение функции β-клеток, определяющее снижение первой фазы секреции инсулина и/или исчезновение его пульсирующей секреции, а также увеличение числа β-клеток с явной недостаточностью секреции инсулина;
- нарушение функции α-клеток, заключающееся в неадекватном повышении секреции глюкагона,

что приводит к избыточному образованию глюкозы печенью [3].

Препятствием к эффективному лечению СД2 является то обстоятельство, что применяемые до настоящего времени в его лечении пероральные сахароснижающие препараты не могут остановить прогрессирование заболевания и восстановить функцию β-клеток. Кроме того, нет способа воздействия на дисфункцию α-клеток. Проблемой также является наличие ряда нежелательных побочных эффектов (гипогликемия, сердечная недостаточность, прибавка массы тела, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта [ЖКТ], отеки) на фоне традиционной сахароснижающей терапии. Наличие у пациента патологии печени и почек ограничивает использование многих сахароснижающих средств [3].

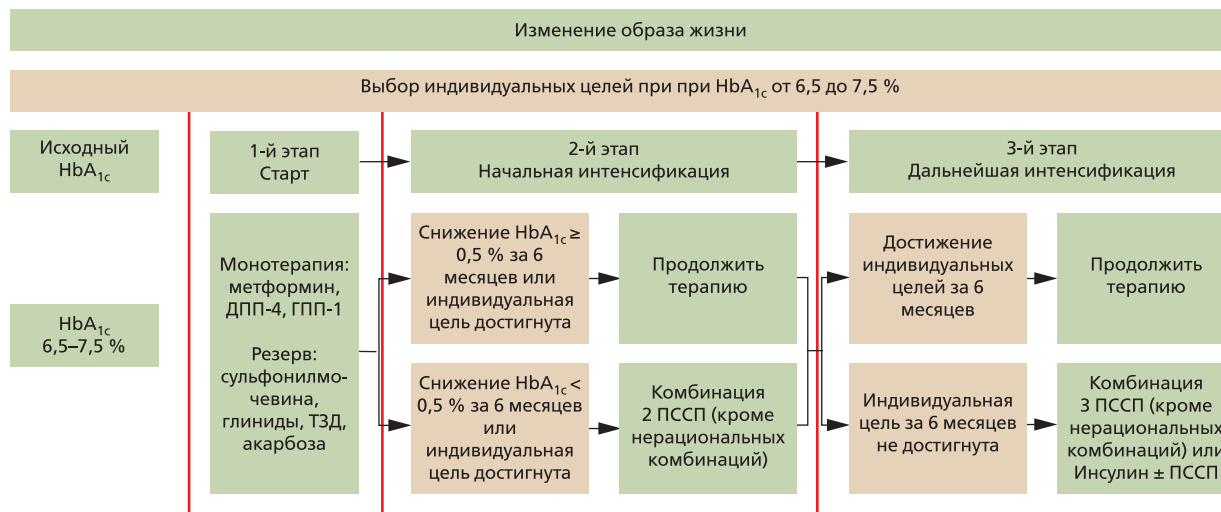
К традиционным препаратам, наиболее широко применяемым в настоящее время в терапии СД2, относятся метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ). Основной проблемой при приеме ПСМ является повышение

массы тела и развитие гипогликемий. Терапия метформином может сопровождаться побочными явлениями со стороны ЖКТ [2].

Определенные надежды на улучшение контроля гликемии сопряжены с появлением новой группы сахароснижающих препаратов, механизм действия которых основан на инкретиновом эффекте. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) достаточно известны практически врачам и все шире используются в терапии СД2. Один из представителей группы ингибиторов ДПП-4 – вилдаглиптин (Галвус, Новартис) – применяется в российской клинической практике с 2009 г. Препарат имеет большую доказательную базу. Данные многочисленных исследований показали его сахароснижающую эффективность, высокую безопасность, возможность физиологическим путем регулировать функцию не только β-, но и α-клеток.

Как известно, интенсификация терапии СД2 необходима в связи с прогрессирующим изменением функ-

Рис. 1. Выбор индивидуальной цели лечения при HbA_{1c} 6,5–7,5 %. Контроль не реже 1 раза в 3 месяца. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 месяцев [4]



ции α - и β -клеток островкового аппарата. Американская Ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ – American Association of Clinical Endocrinologists) в ноябре 2009 г. включила ингибиторы ДПП-4 во все этапы терапии СД2, в т. ч. и при установлении диагноза в качестве начальной терапии [2].

В январе 2011 г. в нашей стране был принят Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2, который отражает согласованное мнение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). В Консенсусе впервые в клинической практике лечения СД2 основными приоритетами в выборе препарата стали его безопасность и эффективность. Выделено три этапа лечения: старт, начальная терапия и дальнейшая интенсификация [4]. Кроме того, в новых рекомендациях индивидуальный подход к выбору целей терапии базируется на возрасте больного, длительности СД, наличии осложнений и риске гипогликемий. Отражена возможность выбора цели терапии и препаратов в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Определено место ингибиторов ДПП-4 на различных этапах терапии СД2.

Так, на старте лечения и при уровне HbA_{1c} 6,5–7,5 % для старта сахароснижающей терапии Консенсус в качестве

препаратов первого выбора рекомендует метформин, ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1 (рис. 1). При этом ПСМ отнесены к группе резерва из-за высокого риска гипогликемий.

С учетом возможности нескольких вариантов старта сахароснижающей терапии практическую важность имеет вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного препарата. Если сравнивать группы лекарственных средств с инкретиновой активностью между собой, то положительными свойствами агонистов рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторов ДПП-4 являются отсутствие гипогликемий при их применении и потенциальная способность положительно влиять на функцию β -клеток [4]. Аналоги агонистов рецепторов ГПП-1 (ГПП-1) по сравнению с ингибиторами ДПП-4 обладают большей сахароснижающей активностью, а также способствуют снижению массы тела [3]. Вместе с тем недостатком этой группы препаратов является необходимость инъекций, побочные эффекты со стороны ЖКТ и относительно высокая стоимость лечения.

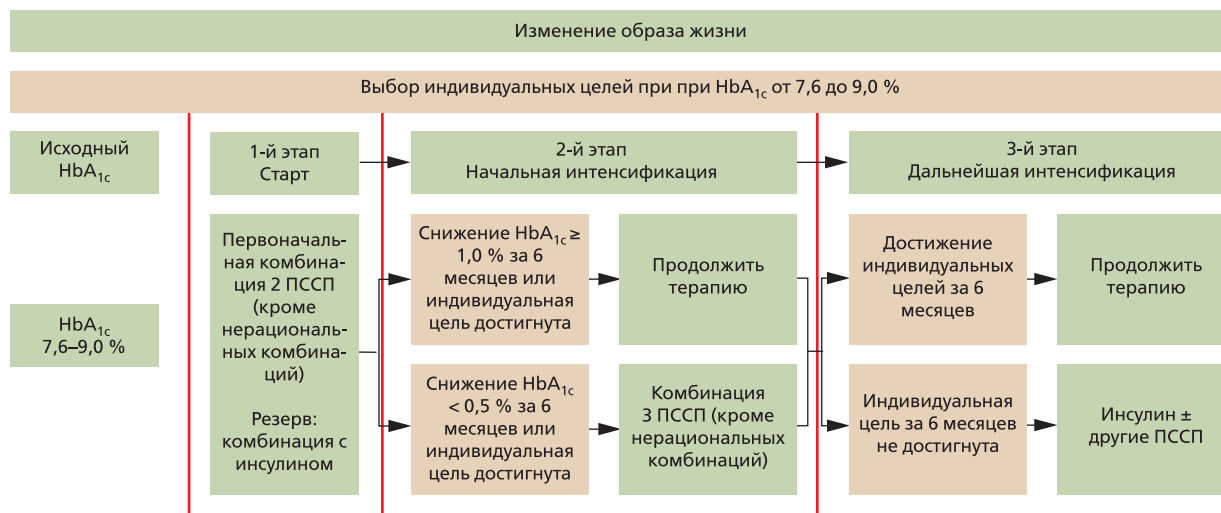
Ингибиторы ДПП-4 могут рассматриваться в качестве препарата для старта терапии СД2, т. к. обладают выраженной сахароснижающей активностью и характеризуются низким риском гипогликемий, хорошей пере-

носимостью, не вызывают желудочно-кишечных расстройств, могут применяться лицами с гипоксическими состояниями различной этиологии, а также с умеренными нарушениями функции почек и печени.

Так, в исследовании пациентов с недавно выявленным СД2, ранее не получавших лечения, сравнивали эффективность терапии, начатой с приема метформина ($n = 254$) или вилдаглиптина ($n = 526$) [1]. Результаты показали, что оба препарата обеспечивали равный сахароснижающий эффект в течение года терапии: контроль улучшился в обеих группах без повышения массы тела. Но при этом терапия вилдаглиптином значительно лучше переносилась. У части пациентов, получавших метформин, отмечены диспепсические явления, но следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев они носили временный характер и не становились причиной отмены терапии. Таким образом, старт терапии с приема вилдаглиптина может быть вариантом выбора при непереносимости метформина с учетом равного и долгосрочного сахароснижающего эффекта, отсутствия влияния на массу тела, лучшей переносимости [1].

В новых рекомендациях предусмотрена возможность более интенсивной терапии даже на старте лечения при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0 % (рис. 2). При этом предусматривается

Рис. 2. Выбор индивидуальной цели лечения при HbA_{1c} 7,6–9,0 %



возможность начала лечения с комбинации двух препаратов. В качестве стартовой может быть использована комбинация метформина с ингибитором ДПП-4. Допустимыми комбинациями являются и другие сочетания препаратов, за исключением нерациональных, к которым относятся следующие: ПСМ + глинид; аналог ГПП-1 + ингибитор ДПП-4; два ПСМ; тиазолидиндион (ТЗД) + инсулин; ингибитор ДПП-4 или аналог ГПП-1 + глинид; инсулин короткого действия + ингибитор ДПП-4, или аналог ГПП-1, или глинид, или ПСМ [4].

Комбинация метформина и ингибитора ДПП-4 является физиологически обоснованной, т. к. она позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития СД2. К клиническим преимуществам сочетанного использования ингибиторов ДПП-4 и метформина относятся потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плейотропных эффектов метформина, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию β -клеток. Кроме того, в последнее время появляются данные о способности метформина усиливать синтез ГПП-1. Таким образом, метформин и ингибиторы ДПП-4 могут синергично усиливать и продлевать инкретиновую активность [5].

Рекомендации РАЭ подтверждены данными нескольких исследований. Так, в одном из них в качестве старта терапии пациентам, ранее не получавшим лечения, с уровнем HbA_{1c} 8,6 % назначали метформин или вилдаглиптин или метформин + вилдаглиптин (50/500 мг или 50/1000 мг 2 раза в сутки). Результаты показали, что через 24 недели терапии в группе вилдаглиптин + метформин 50/1000 мг 2 раза в сутки снижение уровня HbA_{1c} составило 1,8 %. Улучшение контроля в группах комбинированной терапии оказалось более выраженным и статистически достоверным по сравнению с группами монотерапии ($p \leq 0,004$). Кроме того, показано снижение гликемии натощак, также статистически значимое и более выраженное на фоне комбинированной терапии. При этом масса тела пациентов в группах комбинированной терапии снизилась в среднем на 1,2 кг [12].

Таким образом, инициация терапии с комбинации метформин + ингибитор ДПП-4 обеспечивает выраженное улучшение контроля с минимальным риском повышения массы тела и гипогликемий, являясь патогенетически обоснованной.

При уровне HbA_{1c} выше 9 % в соответствии с рекомендациями следует назначать инсулинотерапию: базальный инсулин (предпочтительно беспииковый аналог инсулина длительного действия) в комбинации с метформин или

ингибитором ДПП-4 или ПСМ; готовые смеси инсулинов пролонгированного и короткого действия или комбинацию базального и болюсного инсулинов (рис. 3). Единственным ингибитором ДПП-4 в России, разрешенным к применению с инсулином, является вилдаглиптин (Галвус). Инсулинотерапия также рекомендована в тех случаях, когда не достигается индивидуальная цель при использовании комбинированной пероральной терапии.

В настоящее время вилдаглиптин (Галвус) широко применяется в клинической практике 70 стран мира. С 2008 г. препарат используется в России, а с 2009 г. применяется фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин в дозировках 50/500, 50/850 и 50/1000 мг. В ряде исследований было продемонстрировано, что как вилдаглиптин, так и его комбинация с метформином эффективно и безопасно улучшают контроль СД у пожилых пациентов [13]. Есть данные о положительном влиянии препаратов этой группы на липидный профиль и артериальное давление [11].

Более чем в 50 международных клинических исследованиях с участием 22 тыс. пациентов с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе подтверждена эффективность вилдаглиптина в отношении контроля гликемии, снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения липидного профиля на фоне отсутствия роста массы тела и

низкого риска развития гипогликемий. В этих исследованиях участвовали 866 российских пациентов с СД2 из 34 центров.

В 2009 г. в России было начато несколько наблюдательных программ по оценке использования препаратов Галвус и Галвус Мет в реальной клинической практике. К этому времени уже более 8 000 пациентов в России получали терапию этими препаратами. В сентябре 2010 г. в Москве стартовала наблюдательная программа “Эффективность препарата Галвус Мет в реальной клинической практике врача-эндокринолога”. Программа включила пациентов с неудовлетворительным контролем на предшествующей монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами, которым для его улучшения назначали Галвус Мет 50/1000 2 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 12 месяцев с промежуточным контролем через 3 и 6 месяцев. Всего в программе принимали участие 200 врачей-эндокринологов из 15 московских поликлиник, которые наблюдали 3200 пациентов с СД2. В данной статье приводится анализ данных 170 пациентов, которые прошли 2-й визит через 3–4 месяца терапии. Исходная характеристика пациентов приведена в таблице.

Таблица Исходная характеристика пациентов

Средний возраст, лет	
Мужчин, %	31
Длительность диабета, лет	3 ± 2
ИМТ, кг/м ²	34,6 ± 6,0
Масса тела, кг	96 ± 20
САД, мм рт. ст.	136 ± 15
ДАД, мм рт. ст.	84 ± 9
ОТ, см	105 ± 14
ОБ, см	112 ± 16
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,1
HbA _{1c} , %	7,7 ± 0,8
ГКН, ммоль/л	8,0 ± 1,0
Гипогликемии, число пациентов с любым эпизодом за 3 недели до осмотра	3

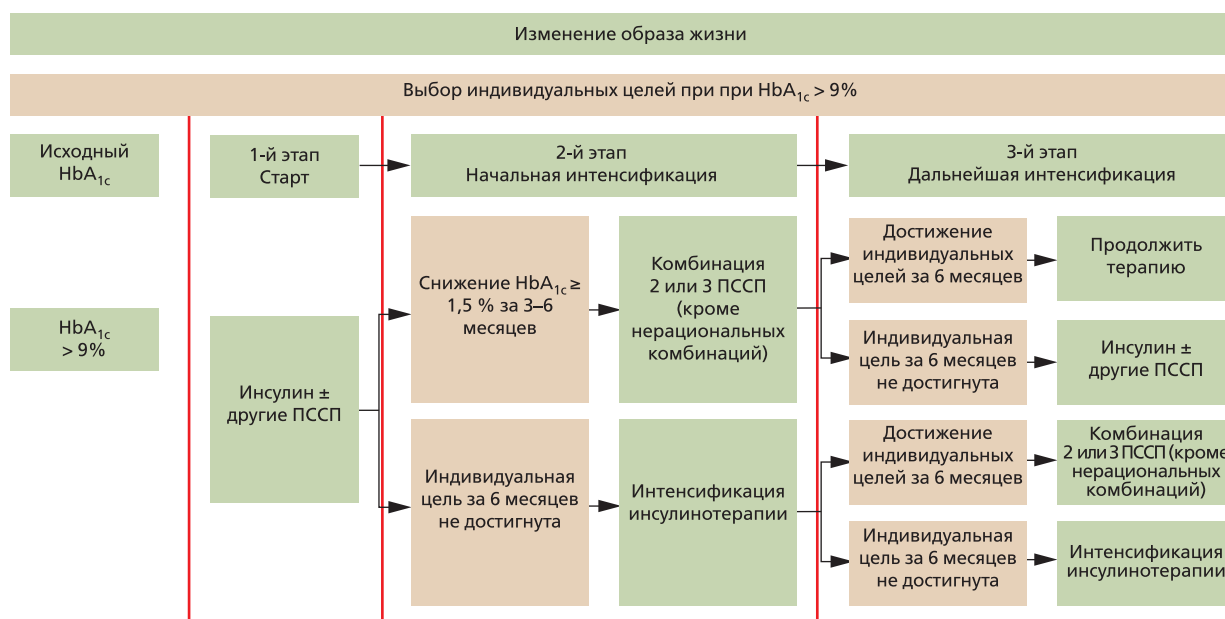
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ГКН – глюкоза крови натощак.

До включения в программу 75 % пациентов получали метформин в монотерапии, 14 % – ПСМ, 7 % – глитазоны и > 4 % – комбинацию метформина с ПСМ. При этом исходное состояние контроля СД у больных оказалось достаточно удовлетворительным. Средний исходный уровень HbA_{1c} составлял около 7,7 %. Но при этом, если проанализировать его распределение по уровню, то 62 % пациентов имели HbA_{1c} > 8 %, 28 % – HbA_{1c} между 7 и 8 % и только 10 % – < 7 %. Результаты, полученные после 3 месяцев терапии препаратом Галвус Мет, позволяют сделать вывод о его высокой эффективности и безопасности: уровень HbA_{1c} достоверно снизился с 7,7 до 7,0 %.

Дальнейший анализ показал, что число пациентов с уровнем HbA_{1c} ≥ 8 % уменьшилось почти вдвое, а количество больных с уровнем HbA_{1c} ≤ 7 % увеличилось с 10 до 50 %, т. е. у каждого второго пациента наблюдалось клинически значимое улучшение контроля гликемии. Показатели ГКН также достоверно улучшились у всех пациентов: отмечено значимое снижение ГКН с 8 до 6 ммоль/л.

На фоне общего улучшения метаболического контроля частота гипогликемических эпизодов не увеличилась. Исходно было отмечено всего 3 подтвержденных эпизода гипогликемии. При этом учитывались все эпизоды,

Рис. 3. Выбор индивидуальных целей при HbA_{1c} > 9 %



упомянутые пациентами за 3 недели до визита. Частота гипогликемий оценивалась на исходном визите к врачу при опросе (симптомы и/или подтвержденное снижение сахара крови). Через 3 месяца терапии была зарегистрирована 0,1 эпизода легкой симптоматической гипогликемии.

Что касается массы тела, то терапия препаратом Галвус Мет сопровождалась ее снижением в среднем на 2,5 кг (с 96,0 до 93,8 кг; $p < 0.01$). Индекс массы тела достоверно не изменился.

Кроме улучшения параметров гликемии у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено снижение

исходно повышенного систолического (со 136 до 131 мм рт. ст., $p < 0,01$) и диастолического (с 84 до 83 мм рт. ст.) артериального давления.

В целом результаты трех месяцев терапии препаратом Галвус Мет показали клинически значимое улучшение гликемического контроля, хорошую переносимость лечения и дополнительные положительные плейотропные эффекты препарата. Жалоб на побочные эффекты терапии практически не было.

Таким образом, промежуточные результаты наблюдательного исследования показали, что в реальной

клинической практике применение фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) хорошо переносится больными СД2, благоприятно влияет на массу тела и уровень артериального давления. Это определяет высокую приверженность пациентов рекомендованному лечению. Преимущества применения ингибиторов ДПП-4 среди больных СД2 обусловлены их многосторонним и физиологическим воздействием на основные патогенетические механизмы развития этого заболевания, особенно при использовании в комбинации с метформином [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА

- Schweizer A, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:955–961.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15(6):540–59.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. М., 2010. С. 92.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект “Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа” // *Сахарный диабет* 2011. № 1. Т. 50. С. 95–105.
- 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.
- Ahren B, Pacini G, et al. Improved meal-related b-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005;28:1936–40.
- Bosi E, et al. Improved Blood Pressure (BP) Lowering in Hypertensive Patients (pts) with Type 2 Diabetes (T2DM) with Vildagliptin Combined with Metformin Compared with Metformin Alone. Presented at ADA, 22–26 June 2007.
- Fonseca V, Schweizer A, Baron MA, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148–55.
- Ferrannini E, et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008.
- Garber A, et al. “Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea”. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:1326–463.
- Bosi E, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides.
- superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:506–15.
- Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin Therapies in the Management of Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Hospital Practice* 2011;39(1):1–15
- Анциферов МБ. Клинические аспекты применения иДПП-4 в комбинации с метформином: преимущества для разных групп пациентов // *Фарматека* 2011. № 3 (216). С. 50–55
- Анциферов М.Б., Зилов А.В. Перспективы применения иДПП-4 при СД 2 типа: инициация и продолжение терапии // *Фарматека* 2010. № 16 (210). С. 12–17.

Информация об авторе:

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

E-mail: antsiferov@rambler.ru