



Первый московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

Т.И. Романцова, В.Ю. Зекцер

В подавляющем большинстве обзорных работ, посвященных проблеме сахарного диабета типа 2 (СД2), прежде всего отмечается, что СД2 является гетерогенным заболеванием. При этом термин «гетерогенность» охватывает не только патогенетические основы СД2, но и особенности течения заболевания, в том числе реакцию на проводимую терапию. Безусловно, подобная гетерогенность присуща множеству других хронических заболеваний, например, артериальной гипертензии и т. д. Как справедливо отметили G. Leibowitz и соавт. (2009), биологическая вариабельность является одним из неотъемлемых проявлений как самой жизни, так и болезни.

В течение многих лет исследователи не могли дать ответ, что первично в развитии СД2: инсулинорезистентность либо нарушение секреции инсулина. Лишь сравнительно недавно был сделан вывод о том, что характерные для диабета метаболические нарушения являются результатом устойчивого сочетания обоих факторов. Соответственно, залогом успешной терапии заболевания должен быть комплексный подход, воздействующий на все звенья патогенеза.

Метформин как универсальный препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2

В европейских странах для лечения сахарного диабета типа 2

(СД2) метформин начал использоваться с конца 50-х годов прошлого века. За прошедший период времени в ходе многочисленных клинических исследований было подтверждено не только лидерство метформина как сенситайзера инсулина, но и обнаружен целый ряд уникальных благоприятных эффектов препарата на сердечно-сосудистую систему, в том числе на липидный спектр, факторы свертывания крови и т. д. [24, 27]. Согласно последним рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций диабетологов, метформин должен назначаться с момента диагностики сахарного диабета типа 2 на фоне изменения образа жизни [21]. Таким образом, в настоящее время среди пероральных

сахароснижающих средств метформин является самым широко используемым препаратом.

Основным механизмом действия метформина является уменьшение продукции глюкозы печенью, что способствует нормализации уровня глюкозы натощак. Этот эффект прежде всего осуществляется благодаря прямой блокаде ферментов, участвующих в глюконеогенезе (фосфоенолпируват-карбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы), уменьшению захвата печенью необходимых для глюконеогенеза исходных продуктов (аланина, пирувата, глицерола и др.), а также усилению фосфорилирования рецептора инсулина и его субстратов (СИР-1, СИР-2). С другой стороны, метформин усиливает процесс утилизации глюкозы в печени путем активации гликолитических ферментов (гексокиназы, пируваткиназы). Кроме того, препарат подавляет активность печеночного фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, что способствует уменьшению липогенеза, усилению окисления свободных жирных кислот (СЖК), предотвращению стеатоза и редукции синтеза триглицеридов [4, 9, 14, 20, 28].

Как стало известно сравнительно недавно, важнейшим медиатором влияния метформина на глюконеогенез и липогенез является



аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК).

Изначально АМПК была идентифицирована лишь как фермент, участвующий в синтезе холестерина и свободных жирных кислот. Исследования последних лет определили гораздо более широкий спектр действия АМПК: основной функцией оказались оценка и поддержание достаточных резервов энергии в различных клетках организма.

Активность фермента напрямую зависит от соотношения АМФ/АТФ. К состояниям, увеличивающим это соотношение (дефицит энергии), и соответственно, повышающим уровень АМПК, относятся физическая нагрузка, голод, гипоксия, ишемия, окислительный стресс и тепловой шок. Активированная АМПК способствует подавлению катаболических процессов, связанных с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. В конечном итоге запасы энергии в клетке восстанавливаются. Таким образом, АМПК является своеобразным топливным сенсором («измерителем горячего») в клетках организма [29]. Как показали результаты фундаментальных исследований, метформин повышает активность АМПК, что приводит к супрессии генов, кодирующих ключевые ферменты глюконеогенеза и липогенеза, с последующим усилением синтеза гликогена в печени [30].

В клетках скелетной мускулатуры метформин усиливает как базальную, так и инсулин-стимулированную утилизацию глюкозы, что, в свою очередь, отражается на постпрандиальных значениях гликемии. Активация АМПК в мышцах под действием метформина способствует повышению утилизации глюкозы путем усиления транслокации транспортеров глюкозы GLUT4 [12, 30].

В жировой ткани путем активации АМПК метформин способствует угнетению липогенеза, усилению утилизации глюкозы и окисления СЖК, подавлению секреции провоспалительных диabetогенных цитокинов [10, 12, 22, 16].

Учитывая, что основной причиной летальных исходов при са-

харном диабете типа 2 являются сердечно-сосудистые заболевания, крайне важно, чтобы сахароснижающие препараты оказывали как минимум нейтральное, а в приоритете – плейотропное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

В определенной мере ренессанс метформина как бигуанида был обоснован результатами исследования UKPDS, которые впервые показали, что на фоне применения препарата по сравнению с использованием диетотерапии существенно снижается риск всех случаев смерти, а также смерти от диабета и ряда других неблагоприятных исходов заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и т.д.) [25]. Дальнейшие исследования позволили не только уточнить механизмы подобных эффектов метформина, но и, по выражению N. Wiernsperger (2007), охарактеризовать его как сердечно-сосудистый препарат, обладающий сахароснижающим действием.

Протективный эффект метформина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен непосредственным положительным действием препарата на тканевую перфузию, систему гемостаза, окислительный стресс, гликирование белков. Важно, что это действие проявляется при назначении препарата в гораздо меньших дозировках по сравнению с теми, которые определяют его сахароснижающие эффекты [18, 26]. Терапия метформином характеризуется крайне низким риском развития побочных эффектов (в том числе в отношении развития гипогликемии и лактацидоза), не увеличивает массу тела.

Таким образом, эволюция метформина от рядового, старинного средства фармакопеи до препарата первой линии в структуре самых современных схем инициации терапии СД2 вполне обоснована.

Эффективность вилдаглиптина в комбинации с метформином

Причиной прогрессирующего течения СД2 является прежде всего усугубление нарушений секреторной функции β -клеток поджелу-

дочной железы, соответственно, у большинства больных к терапии метформином на определенном этапе заболевания необходимо подключение препаратов, усиливающих продукцию инсулина. Идеальными лекарственными средствами, комбинируемыми с метформином, могут считаться препараты, обладающие комплементарным механизмом действия и обеспечивающие должный контроль показателей углеводного обмена при минимальном риске дополнительных побочных эффектов.

К числу новых перспективных методов лечения СД2 относятся препараты, действие которых сопряжено с усилением эффектов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – гормона, вырабатываемого энтероэндокринными L-клетками кишечника.

Участие ГПП-1 в регуляции углеводного обмена осуществляется путем множества механизмов, важнейшими из которых являются:

- усиление секреции инсулина по глюкозозависимому механизму;
- подавление секреции глюкагона;
- уменьшение моторики желудка (замедление всасывания углеводов);
- снижение аппетита;
- подавление апоптоза β -клеток, усиление их пролиферации и неогенеза из расположенных в протоках поджелудочной железы клеток-предшественников.

Период пребывания гормона в активной форме – ГПП-1₇₋₃₆ либо ГПП-1₇₋₃₇ – составляет около 2 минут, затем он подвергается быстрому разрушению с образованием метаболитов ГПП-1₉₋₃₆ и ГПП-1₉₋₃₇ под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У больных СД2 содержание гормона ниже, чем у здоровых людей.

Препараты, ингибирующие активность ДПП-4 (глиптины), увеличивают продолжительность жизни эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 [23].

Вилдаглиптин является мощным высокоселективным ингибитором ДПП-4, в течение суток он подавляет активность ДПП-4 на 97% [1, 3, 19].

В ходе многочисленных клинических исследований с участием

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



свыше 22 тысяч больных СД2 показана эффективность вилдаглиптина при применении его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Программа клинических исследований по изучению эффективности и безопасности вилдаглиптина схематически представлена на рисунке 1.

Как стало известно в последние годы, метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанида в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции/трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидил-пептидазы-4 [17]. Комбинация вилдаглиптина с метформинном оказывает синергичное действие на усиление секреции ГПП-1.

К настоящему времени проведена целая серия работ, в которых продемонстрированы преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном.

Вилдаглиптин в комбинации с метформинном по сравнению с плацебо

В одном из наиболее ранних рандомизированных исследований

было показано, что комбинация вилдаглиптина с метформинном позволяет добиться значимого улучшения показателей углеводного обмена, причем эти результаты остаются стабильными в течение года. В данной работе вилдаглиптин в дозе 50 мг добавлялся к терапии метформинном, что уже через 12 недель привело к снижению HbA1c на 0,6% по сравнению с исходным уровнем (7,7%). В группе контроля (монотерапия метформинном) существенных изменений не отмечалось. Все последующие 40 недель на фоне комбинированной терапии сохранялся положительный результат лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика (увеличение HbA1c на 0,066% ежемесячно). За счет этого разница между группами по HbA1c изменилась с -0,7% (12-я неделя наблюдения) до -1,1% (40-я неделя) [2].

В двойном слепом исследовании, выполненном E. Bosi с соавт. (2007), вилдаглиптин в дозе 50 мг однократно либо дважды в день комбинировали с метформинном (≥ 1500 мг в сутки) у 416 больных. В среднем уровень HbA1c, изначально составлявший 8,4%, через 24 недели

возрос на 0,2% на фоне метформина в сочетании с плацебо. В группе, получавшей, помимо метформина, вилдаглиптин в дозе 50 мг либо 100 мг, показатели HbA1c снизились на 0,5% и 0,9% соответственно, уровень гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л и 1,7 ммоль/л [8]. Важно, что при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформинном [11].

Вилдаглиптин по сравнению с тиазолидионами при добавлении к метформину

Целью работы G. Boli и соавт. (2008) была оценка эффективности и переносимости вилдаглиптина по сравнению с пиоглитазоном у больных СД2 с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (HbA1c в пределах 7,5% – 11%) на фоне монотерапии метформинном, применявшегося в средней дозе от 2000 мг в сутки. В многоцентровое рандомизированное двойное-слепое исследование длительностью 24 недели было включено 295 больных, получавших, помимо метформина, вилдаглиптин по 100 мг в день, а также 281 пациент, получавший на фоне метформина пиоглитазон

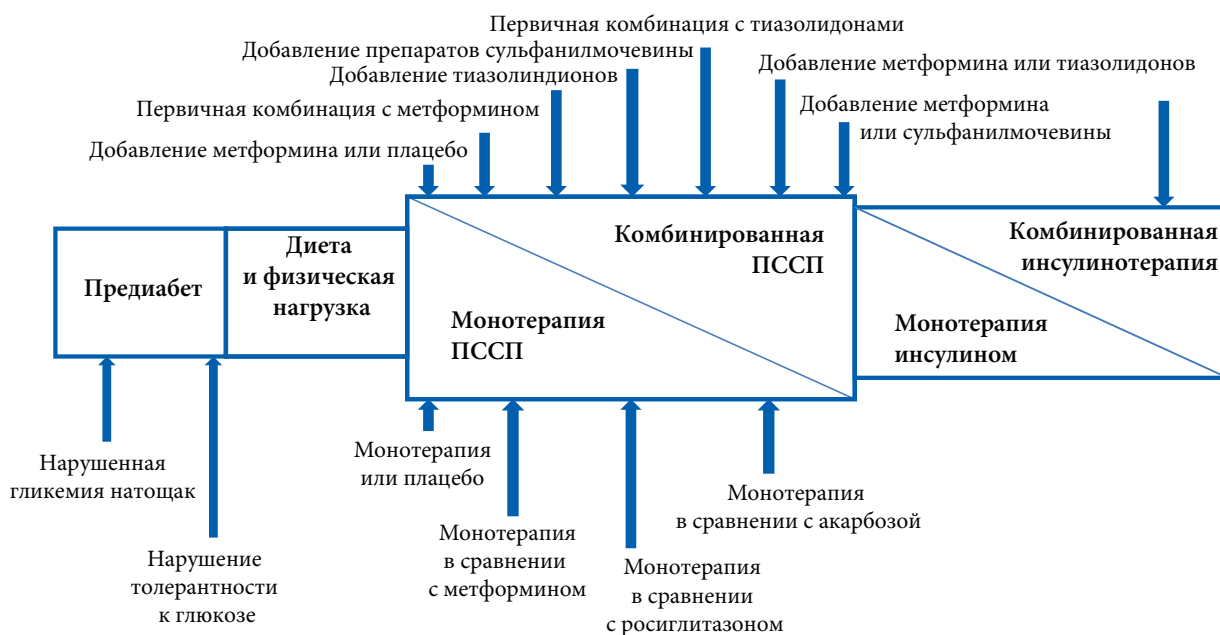


Рис. 1. Программа изучения эффективности вилдаглиптина при СД типа 2

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИНПЛЮС

ГЛЮКАГОНМИНУС



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 метформин, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или 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 метформин, 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 коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте \geq 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция 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 x ВГН); 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 ketoacidosis. Перед назначением Галвуса, а также в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) 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 принимают только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточно данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, и, следовательно, 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, метформин, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном), 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). **Мониторинг.** Часто: головноекружение. Иногда: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинными. 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, газострофная рефлективная боль. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере, 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

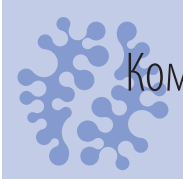
Краткая информация о применении препарата ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET*

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 вилдаглиптин или метформин; у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде монотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови \geq 1,5 мг% ($>$ 135 мкмоль/л) для мужчин и \geq 1,4 мг% ($>$ 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоклаорийной диеты (шоко, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шош), доказанная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический ketoacidosis в сочетании с комой или без таковой). Диабетический ketoacidosis должен корректироваться инсулинотерапией. Ketoacidosis (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения. **Беременность и период лактации.** Сахарный диабет 2 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипохолерной 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 ketoacidosis, возможно появление одного 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 Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптин или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптина. Лечение Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина лечение Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозированной 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Мет у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемых вилдаглиптин или метформин лечение Галвус Мет следует начинать с таблеток, 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 нарушениями функции почек.** Галвус Мет не следует применять у пациентов со сниженной почечной недостаточностью или нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки сыворотки крови \geq 1,5 мг% ($>$ 135 мкмоль/л) для мужчин и \geq 1,4 мг% ($>$ 110 мкмоль/л) для женщин. **Применение у пациентов в возрасте \geq 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 Галвус 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 ketoacidosis. **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 метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частота 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 вилдаглиптин с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформин) или обладающими иным терапевтическим действием (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемидом, ибупрофеном, органическими катонами, препаратами, вызывающими гипертонию, ингибиторами протонной помпы, бета-2-симпатомиметиками, а также алкоголь (риск развития ketoacidosis). **Общие указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головноекружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: головноекружение, 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 B12, лактоцидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развивающиеся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Формы выпуска.** Галвус Мет, 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 упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

Реклама





в дозе 30 мг в день. К концу периода наблюдения уровень HbA1c в группе, получавшей вилдаглиптин, уменьшился на 0,9%, при назначении пиоглитазона – на 1,0% (статистически значимой разницы по группам не выявлено). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 2% человек на вилдаглиптине, и у 4,6% – на пиоглитазоне. Умеренная гипогликемия отмечена лишь у одного больного (0,3%), получавшего вилдаглиптин. Прием пиоглитазона привел к значимому увеличению массы тела (+1,9 кг в среднем, разница между изучавшимися группами составила 1,6 кг, $p < 0,001$) [6].

Сходные результаты были получены в открытом многоцентровом исследовании GALIANT (Galvus In Addition to metformin vs. Tzd/metformin in lowering HbA1c) с участием 2664 больных сахарным диабетом типа 2. Пациенты получали, помимо метформина в дозе от 1000 мг/день, вилдаглиптин либо тиазолидиндионы (выбор конкретного препарата – пиоглитазона либо розиглитазона – проводили исследователи в зависимости от опыта их практики). Через 12 недель было определено, что снижение HbA1c было сходным по группам (–0,68% на вилдаглиптине vs. –0,57% на фоне приема тиазолидиндионов), не выявлено разницы по частоте побочных эффектов в целом (соответственно, 39,5% vs. 36,3%). Масса тела увеличилась в группе, получавшей глитазоны (+0,33 кг), и уменьшилась на фоне вилдаглиптина (–0,58 кг) [5].

Вилдаглиптин по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (глимепиридом) при добавлении к метформину

В двойное слепое исследование были включены 2789 больных, получавших исходно монотерапию метформин в средней дозе 1900 мг в сутки (исходный HbA1c в пределах 6,5% – 8,5%),

с последующей рандомизацией на группы с подключением либо вилдаглиптина 100 мг в день, либо глимепирид до 6 мг в день. Через год наблюдения разницы по динамике HbA1c не выявлено (–0,4% на вилдаглиптине vs. –0,5% на глимепириде). Целевых значений HbA1c до 7% достигли 54% больных, получавших вилдаглиптин, и 56% человек на фоне терапии глимепиридом ($p > 0,05$). Несмотря на сходство результатов, характеризующих динамику состояния углеводного обмена, количество побочных эффектов на вилдаглиптине было существенно меньше. Так, масса тела на фоне вилдаглиптина уменьшилась, но увеличилась у больных, получавших глимепирид (разница по группам составила 1,8 кг). Вилдаглиптин оказывал либо нейтральное, либо положительное влияние на показатели липидного спектра крови; прием глимепирида сопровождался умеренным возрастанием липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Частота эпизодов гипогликемии на вилдаглиптине за 52 недели составила 1,7% (ни одного тяжелого случая) и 16,2% на глимепириде (10 тяжелых случаев). Отчетливая положительная динамика показателей углеводного обмена в сочетании с низким риском гипогликемии даже у больных с относительно невысокими показателями HbA1c свидетельствует о том, что сахароснижающее действие вилдаглиптина осуществляется прежде всего благодаря повышению чувствительности секреторного аппарата поджелудочной железы к глюкозе [13].

Комбинация вилдаглиптин/метформин по сравнению с монотерапией вилдаглиптином либо метформин

В 2009 г. E. Bosi с соавт. провели исследование длительностью 24 недели, в котором 1179 пациен-

тов в зависимости от характера терапии были разделены на 4 группы: комбинация вилдаглиптина 50 мг с метформин 1000 мг дважды в день, комбинация вилдаглиптина 50 мг с метформин 500 мг дважды в день, монотерапия вилдаглиптином (по 50 мг дважды в день) либо монотерапия метформин 1000 мг дважды. Динамика HbA1c в изучавшихся группах составила соответственно –1,8%; –1,6%; –1,1%; –1,4%. Снижение гликемии натощак также было наиболее значимым в группах, получавших вилдаглиптин в сочетании с метформин по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию каким-либо из препаратов. Все режимы терапии хорошо переносились пациентами и продемонстрировали сходные профиль и частоту побочных эффектов. Изменение массы тела (исходные значения – в среднем 88,3 кг) на вилдаглиптине составило –0,6 кг, –1,6 кг на фоне метформина и в среднем на –1,2 кг на обоих режимах комбинированной терапии [8].

Преимущества сочетанного назначения вилдаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комлементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов [17]. В странах Евросоюза вилдаглиптин/метформин (Eucreas) используется с 2007 г., в Российской Федерации препарат Галвус Мет зарегистрирован в 2009-м. Таким образом, возможность одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД2 – инсулинорезистентность и нарушение функции островковых клеток поджелудочной железы, отчетливое улучшение показателей углеводного обмена при низком риске гипогликемии – обеспечивает высокий потенциал комбинированной терапии вилдаглиптином и метформин.



Литература

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Д. Примак, С. Елизарова

Новые средства для лечения сахарного диабета типа 2: миметики инкретина и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
Что выбрать?

diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11 (12): 1153-62.
46. *Misurski D., Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S.* A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2009. 7 (4): 245-54.

47. *DeFronzo R.A., Triplitt C., Qu Y. et al.* Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care.* 2010. Jan 27.

Романцова Т.И., Зекиер В.Ю.

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

- Ahren B., Foley J.E.* The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008. 159: 8-14.
- Ahren B., Gomis R., Standl E. et al.* Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27: 2874-80.
- Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 2078-2084.
- Ashokkumar N., Pari L.* Effect of N-benzoyl-D-phenylalanine and metformin on carbohydrate metabolic enzymes in neonatal streptozotocin diabetic rats. *Clinica Chimica Acta.* 2005. 351: 105-113.
- Blonde L., Dagogo-Jack S., Banerji M.A. et al.* Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial - a primary care, type 2 diabetes study. *Diabet Obes. Metab.* 2009. 11: 978-986.
- Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E.* 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.
- Bosi E., Camisaca R.P., 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: 890-895.
- Bosi E., Dotta F., Jia Y., Goodman M.* 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: 506-515.
- Cheng J.T., Huang C.C., Liu I.M. et al.* Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 2006. 55: 819-825.
- Ciaraldi T.P., Kong A.P., Chu N.V. et al.* Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002. 51: 30-36.
- Croxtall J.D., Keam S.J.* Vildagliptin: a review of use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2008. 68 (16): 2387-2409.
- Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.* Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010. 162: 193-212.
- Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2009. 11: 157-166.
- Gunton J.E., Delhanty P.J., Takahashi S., Baxter R.C.* Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88: 1323-1332.
- Leibowitz G., Kaiser N., Cerasi E.* Balancing needs and means: the dilemma of the β -cell in the modern world. *Diabetes Obes. Metab.* 11 (Suppl. 4). 2009. 1-9.

- Lenhard J.M., Klierer S.A., Paulik M.A. et al.* Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism: alterations of two distinct molecular pathways. *Biochem. Pharmacol.* 1997. 54: 801-808.
- Halimi S., Schweizer A., Minic B. et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management.* 2008. 4 (3): 481-492.
- Marchetti P., Del Guerra S., Marselli L. et al.* Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 5535-5541.
- Mari A., Sallas W.M., He Y.L. et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90. 4888-4894.
- Mithieux G., Guignot L., Bordet J.C., Wiernsperger N.* Intrahepatic mechanisms underlying the effect of metformin in decreasing basal glucose production in rats fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2002. 51: 139-143.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. 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: 1963-1972.
- Ren T., He J., Jiang H. et al.* Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *J. Molec. Endocrinol.* 2006. 37: 175-183.
- Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008. CD006739. doi:10.1002/14651858.CD006739.pub2.
- Stumvoll M., Haring H.U., Matthaei S.* Metformin. *Endocr. Res.* 2007. 32: 39-57.
- UK Prospective Diabetes Study Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). *Lancet.* 1998. 352: 854-865.
- Wiernsperger N.* 50 years later: is metformin a vascular drug with antidiabetic properties? *Brit. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. 7: 204-215.
- Wulflele M.G., Kooy A., De Zeeuw D., et al.* The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004. 256: 1-14.
- Yuan L., Ziegler R., Hamann A.* Metformin modulates insulin post-receptor signaling transduction in chronically insulin-treated Hep G2 cells. *Acta Pharmac. Sinica.* 2003. 24: 55-60.
- Zhou G., Myers R., Li Y. et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001. 108: 1167-1174.
- Zou M-H., Wu Y.* AMP-activated protein kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin. Experiment. Pharmacol. Physiol.* 2008. 35: 535-545.

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

Глюкофаж в настоящем и будущем

- Scherthaner G., Barnett A.H., Betteridge D.J. et al.* 2010. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia.* 53: 1258-1269.
- Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A.* Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81: 4059-4067.
- Jonson A.B., Webster J.M., SUM C.F.* The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients. *Metabolism.* 1993. 42: 1217-1222.
- Jackson R.A., Hawa M.L., Jaspán J.B. et al.* 1987. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1997. 36: 632-640.

- Jappesen J., Zhou M.Y., Chen Y.D., Reaven G.M.* Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care.* 1994. 17: 1093-1099.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes.* 1995. V. 44. P. 1249-1258.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* // *The Lancet.* 1998. V. 352. P. 837-853.
- Scarpello J.H.* Improving survival with metformin: the evidence base to day. *Diabetes and Metabolism.* 2003. 29: 6S36-6S43.
- Jonson J.A. et al.* *Diabetes Care.* 2002. 25: 2244-2248.