



¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике

Д. м. н. Ю.Ш. ХАЛИМОВ¹, А.А. ЕФИМОВА¹, к. м. н. И.А. КАРПОВА²

Авторы определяют место инкретиновых препаратов в алгоритмах сахароснижающей терапии. Рассматривают достоинства и недостатки агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 по сравнению с традиционно используемыми сахароснижающими препаратами (метформин, препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами). На примере вилдаглиптина показано, что ингибиторы ДПП-4 могут назначаться больным СД 2 типа в виде монотерапии при дебюте заболевания, а также в комбинации с основными сахароснижающими препаратами других групп и с препаратами инсулина с целью интенсификации лечения.

Поиск новых, эффективных и безопасных препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа остается наиболее актуальной задачей современной диабетологии. Согласно данным национальных систем здравоохранения, в большинстве стран мира доля пациентов, достигающих устойчивой компенсации сахарного диабета, не превышает 50%. Этот факт во многом объясняется такими субъективными причинами, как нерациональный выбор препаратов и схем их назначения врачом, а также недостаточная комплаентность пациентов. Вместе с тем важнейшими объективными факторами, снижающими эффективность терапии СД 2 типа, являются недостатки и ограни-

чения традиционных сахароснижающих препаратов, во многом обусловленные тем, что ни один из них не воздействует на все патогенетические дефекты, характерные для пациентов с СД 2 типа: инсулинорезистентность, острую и хроническую дисфункцию бета-клеток, нарушение функции альфа-клеток поджелудочной железы (рис. 1). До недавнего времени наиболее близким к критериям «идеального» сахароснижающего средства был метформин, обладающий такими преимуществами, как хорошая доказательная база, низкий риск гипогликемий на фоне выраженного сахароснижающего эффекта, нейтральность по отношению к массе тела, наличие плеiotропных эффектов,

доступность. В связи с этим в международные алгоритмы ADA/EASD 2006 и 2009 гг. метформин был включен в качестве единственного препарата первой линии, назначение которого рекомендовалось одновременно с изменением образа жизни в качестве стартовой терапии СД 2 типа [5]. Однако очевидно, что данный подход имел определенные ограничения. Во-первых, как показали результаты масштабных проспективных исследований UKPDS и ADOPT [1, 2], лечение метформин не позволяло у значительной части пациентов добиться целевых показателей углеводного обмена и долгосрочно их поддерживать, а также предотвратить прогрессирующее снижение функции бета-клеток у большинства пациентов. Кроме того, общеизвестны и другие недостатки и ограничения терапии метформин, к которым относятся достаточно высокая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, ограниченность использования этого препарата при гипоксических состояниях, анемии, нарушениях функции печени и почек, плохая совместимость с алкоголем [5]. Новые перспективы в клинической диабетологии появились с открытием роли инкретиновых гормонов в регуляции углеводного обмена. Основным «игроком» здесь выступает глюкагоноподобный полипептид 1 типа

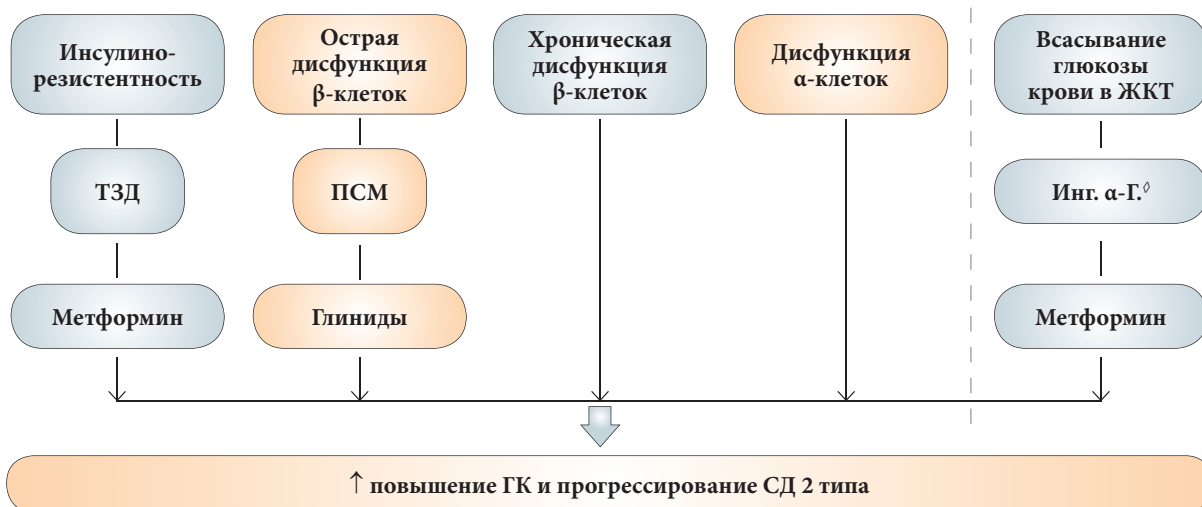


Рис. 1. Влияние неинкретиновых сахароснижающих препаратов на патогенетические дефекты при СД 2 типа*

* Адаптировано по [27].
° Ингибиторы альфа-глюкозидазы.

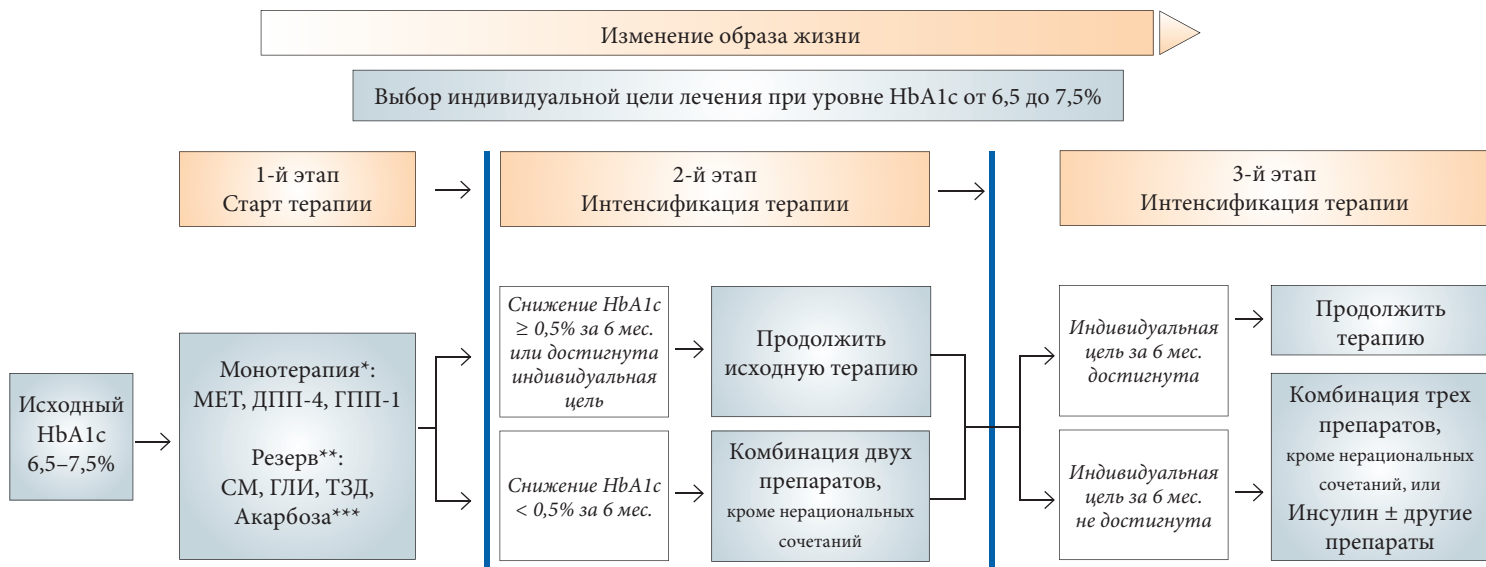
(ГПП-1). Оказалось, что инкретины обеспечивают более 60% прироста секреции инсулина после приема пищи [3]. Уникальным свойством ГПП-1 оказалась его способность влиять на углеводный обмен через глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, а также глюкозозависимое подавление продукции глюкагона панкреатическими альфа-клетками, что приводило к снижению центральной и периферической инсулинорезистентности. Работами ряда авторов было показано, что секреция ГПП-1 снижена у больных СД 2 типа, а инфузия ГПП-1 способна улучшить показатели углеводного обмена, восстанавливая физиологическую секрецию инсулина даже при выраженной декомпенсации сахарного диабета. Кроме того, *in vitro* и *in vivo* на животных было показано, что ГПП-1 обладает способностью усиливать пролиферацию и снижать апоптоз бета-клеток, то есть потенциально обладает способностью влиять на естественное течение СД 2 типа [3]. Основным ограничением применения нативного ГПП-1 в клинической практике оказался его короткий период полужизни, составляющий всего 2–3 минуты, что определяло необходимость постоянной инфузии ГПП-1. Исследования по созданию приемлемых для клинического применения фармакологических

препаратов на основе инкретин проводились в двух направлениях: создание аналогов молекулы ГПП-1 человека или поиск молекул, сходных с ГПП-1 по биологическим эффектам, но с большей продолжительностью действия, а также разработка препаратов, пролонгирующих действие эндогенных инкретин с помощью подавления активности фермента, разрушающего в крови ГПП-1, – дипептидилпептидазы 4 типа. С 2005 г. по настоящее время в Российской Федерации, как и во многих странах мира, зарегистрированы 5 препаратов, обладающих инкретиновой активностью, которые относятся к двум группам сахароснижающих средств: агонистам рецепторов ГПП-1 (инкретинмиметики/аналоги ГПП-1) и ингибиторам дипептидилпептидазы 4 типа (табл. 1).

Уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретиновых препаратов позволили им за беспрецедентно короткий срок завоевать прочное место в современных алгоритмах лечения СД 2 типа. Действительно, всего через 4 года после начала широкого клинического применения первого инкретинмиметика – эксенатида – и через 3 года после одобрения FDA первого ингибитора ДПП-4 – ситаглиптина – препараты указанных групп стали рекомендоваться экспертами в области диабетологии для стартовой терапии СД 2 типа или с целью интенсификации лечения этого заболевания. Так, если в консенсусном алгоритме лечения СД 2 типа ADA/EASD (2009) агонисты ГПП-1 рекомендованы как препараты 2-го ряда при неэффективности стартовой фармакотерапии мет-

Таблица 1. Препараты с инкретиновой активностью, зарегистрированные в РФ

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Торговое название, производитель
Агонисты рецепторов ГПП-1	Эксенатид	Баета®, «Эли Лили»
	Лираглутид	Виктоза®, «НовоНордиск»
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин	Янувия®, «Мерк Шарп и Доум»
	Вилдаглиптин	Галвус®, «Новартис»
	Саксаглиптин	Онглиз®, «Бристол-Майерс Сквибб» и «АстраЗенека»



* MET – метформин, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагонподобный пептид-1.

** СМ – сульфонилмочевина; ГЛИ – глиниды; ТЗД – тиазолидиндионы.

*** Кроме глибенкламида.

Рис. 2. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5%[◇]

[◇] Адаптировано по [4].

форминном у больных, для которых особенно нежелательны гипогликемические состояния [5], то в конце того же 2009 г. экспертами Ассоциации американских клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американского колледжа эндокринологии представлен новый консенсус по терапии СД 2 типа [6], в котором ингибиторы

ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами альфа-глюкозидаз фактически были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы в качестве монотерапии при инициации лечения пациентов с умеренными нарушениями углеводного обмена (уровень HbA1c 6,5–7,5%). Кроме того, ингибиторы ДПП-4 рекомендовались в качестве препаратов для интенсификации сахароснижающей терапии в комбинации с метформином, тиазолидиндионами и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). Агонисты рецепторов ГПП-1 в указанном консенсусе предлагается использовать как при старте лечения у пациентов с уровнем HbA1c более 7,5%, так и в качестве компонента комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [6].

В первом номере журнала «Сахарный диабет» 2011 г. был опубликован проект Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа, в котором основными

приоритетами в выборе терапии признаны безопасность и эффективность лечения, а также выделены 3 этапа лечения (старт – интенсификация – дальнейшая интенсификация) [4]. Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует индивидуализированный выбор целевого уровня HbA1c и стратификацию терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c у больного, а также определяет место ингибиторов ДПП-4 в алгоритмах сахароснижающей терапии.

При уровне HbA1c от 6,5 до 7,5% для старта сахароснижающей терапии Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует использовать следующие препараты: метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1 (рис. 2). Кроме того, в качестве препаратов резерва при инициации лечения могут использоваться препараты сульфонилмочевины (кроме глибенкламида), глиниды, пиоглитазон, акарбоза. Учитывая возможность нескольких вариантов для старта сахароснижающей терапии, практическую важность имеет вопрос выбора для этой цели наиболее

Ингибиторы ДПП-4 при инициации терапии СД 2 типа могут рассматриваться в качестве альтернативного метформину препарата, так как, обладая сопоставимой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий, характеризуются лучшей переносимостью, не вызывают желудочно-кишечных расстройств и не ограничены при использовании у лиц с гипоксическими состояниями различной этиологии, а также с умеренными нарушениями функции почек и печени.



Рис. 3. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c 7,6-9,0%[◇]

[◇] Адаптировано по [4].

эффективного и безопасно-го препарата. Если сравнивать группы препаратов 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 бета-клеток [4]. Аналоги ГПП-1 по сравнению с ингибиторами ДПП-4 обладают большей сахароснижающей активностью, а также способствуют снижению массы тела [3]. Вместе с тем очевидными недостатками этой группы препаратов является необходимость инъекций, частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и высокая стоимость лечения, что существенно ограничивает их клиническое применение.

Ингибиторы ДПП-4 при инициации терапии СД 2 типа могут рассматриваться в качестве альтернативного метформину препарата, так как, обладая сопоставимой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий, характеризуются лучшей переносимостью, не вызывают желудочно-кишечных расстройств и не ограничены при

использовании у лиц с гипоксическими состояниями различной этиологии, а также с умеренными нарушениями функции почек и печени.

Преимуществами ПСМ по сравнению с ингибиторами ДПП-4 являются более высокая сахароснижающая активность, хорошая доказательная база и наименьшая, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, стоимость лечения. Тем не менее лечение ПСМ сопряжено с более высоким риском гипогликемий и различных лекарственных взаимодействий, увеличением массы тела, ограничениями при использовании у больных с почечной и печеночной недостаточностью, а также с риском развития ряда побочных эффектов.

При сопоставимой с ингибиторами ДПП-4 сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий тиазолидиндионы способны положительно влиять на течение неалкогольной жировой болезни печени. Однако существенным недостатком препаратов этой группы является их способность увеличивать риск переломов (особенно у женщин), вызывать периферические отеки, гепатотоксический эффект и усиливать проявления сердечной недостаточности.

Согласно Консенсусу совета экспертов РАЭ, при инициации терапии СД 2 типа у больных с уровнем HbA1c от 7,6 до 9% (рис. 3), а также с целью интенсификации лечения у пациентов,

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 бета-клеток.

не достигших цели гликемического контроля при монотерапии, необходимо использовать такие рациональные комбинации сахароснижающих препаратов, как «метформин + ингибиторы ДПП-4 / агонисты рецепторов ГПП-1 / ПСМ / глиниды». Допустимыми комбинациями являются и другие сочетания препаратов, за исключением таких, как «ПСМ + глинид», «ингибитор ДПП-4 +

Иновационные сахароснижающие препараты

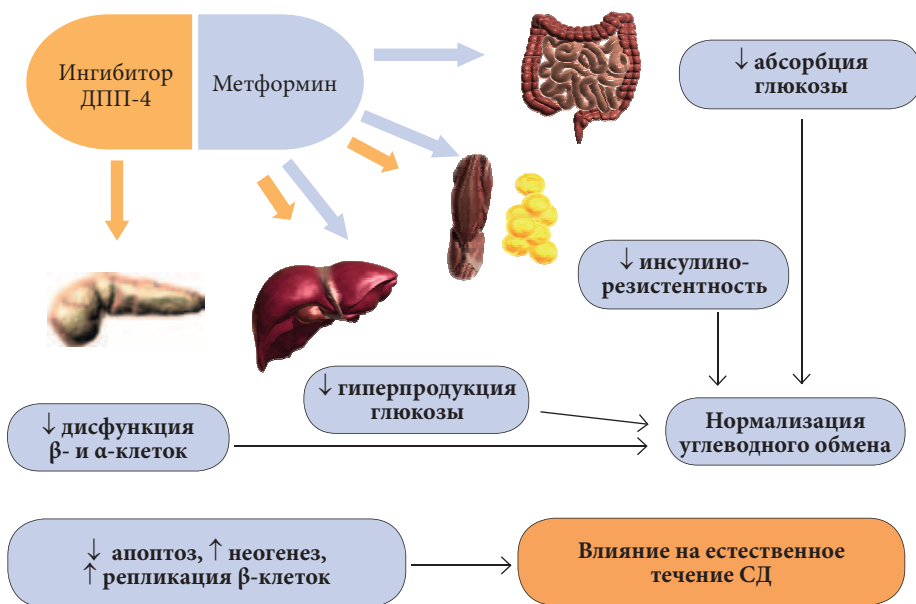


Рис. 4. Влияние комбинации «ингибитор ДПП-4 + метформин» на патогенетические механизмы развития СД 2 типа

агонист ГПП-1», «ПСМ + ПСМ» и «ДПП-4 или агонист ГПП-1 + глинид», которые признаны нерациональными или не разрешенными к применению [4].

Наиболее физиологически обоснованной из перечисленных выше является комбинация метформина и ингибитора ДПП-4, которая воздействует на все

основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа (рис. 4). 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 плеiotропных эффектов метформина, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию бета-клеток.

У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена, когда уровень HbA1c превышает 9%, Консенсус совета экспертов РАЭ рекомендует стартовать с различных режимов инсулинотерапии: базальный инсулин (предпочтительно беспииковый аналог инсулина длительного действия) в комбинации с метформинном или ингибитором ДПП-4 или ПСМ; готовые смеси инсулина продленного и короткого действия или базально-болюсная инсулинотерапия (рис. 5). Инсулинотерапия также рекомендована в тех случаях, когда не достигается индивидуальная цель при использовании комбинации

из 2–3 пероральных сахароснижающих препаратов.

При достижении необходимого эффекта (снижение уровня HbA1c более чем на 1,5% за 6 мес. терапии) возможна отмена инсулинотерапии и переход на комбинацию пероральных препаратов, одним из которых должен быть метформин (при отсутствии противопоказаний к его применению) [4].

Таким образом, согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, ингибиторы ДПП-4 могут назначаться больным СД 2 типа в виде монотерапии при дебюте заболевания, а также в комбинации с основными сахароснижающими препаратами других групп с целью интенсификации лечения.

Благодаря своим положительным свойствам и клиническим преимуществам ингибиторы ДПП-4 с каждым годом все активнее используются в отечественной клинической практике. Так, результаты анкетирования 92 врачей-эндокринологов Санкт-Петербурга, проведенные в 2010 г., свидетельствуют о том, что около 60% из них регулярно применяют ингибиторы ДПП-4 у больных СД 2 типа. При этом 72% опрошенных врачей чаще назначают больным СД 2 типа ингибиторы ДПП-4, чем аналоги ГПП-1. В качестве преимуществ данного класса препаратов 28% врачей отметили возможность сохранения бета-клеток поджелудочной железы, 27% – низкий риск гипогликемий, 18% – отсутствие серьезных побочных эффектов, а остальные участники опроса оценили удобство применения (13%) и эффективность (13%) препаратов. Данную группу препаратов были готовы использовать при впервые выявленном СД 2 типа 27% врачей, а 57% опрошенных считали необходимым их применение при плохой переносимости и неэффективности монотерапии метформинном [7].

Одним из современных и хорошо изученных препаратов, относящихся к группе ингибиторов

Одним из современных и хорошо изученных препаратов, относящихся к группе ингибиторов ДПП-4, является вилдаглиптин (Галвус®, «Новартис»), поскольку в программе (более 70 рандомизированных многоцентровых исследований) по изучению его клинической эффективности участвовало более 22 000 пациентов, из которых более 14 000 принимали данный препарат. В 2010 г. в России препараты Галвус и комбинированный препарат ГалвусМет получали более 10 000 пациентов с СД 2 типа.

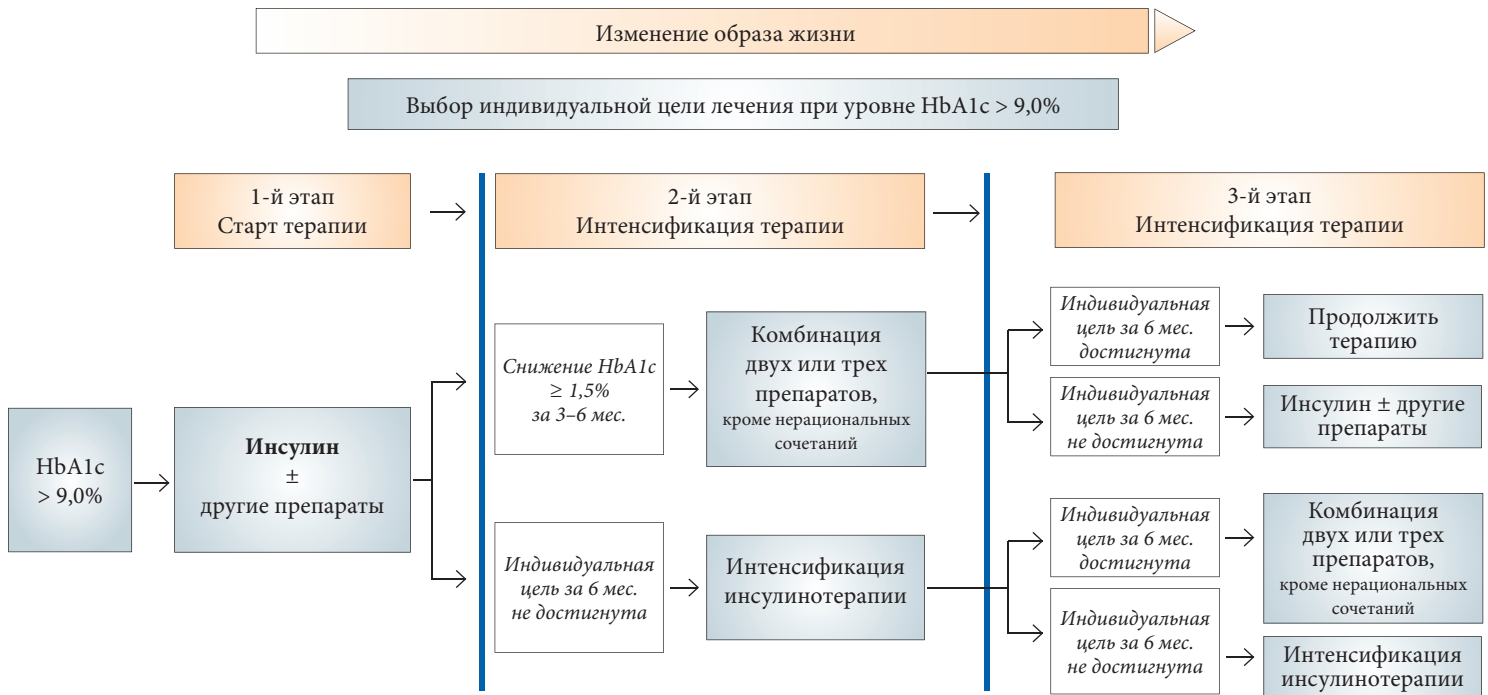


Рис. 5. Старт и интенсификация лечения СД 2 типа при исходном уровне HbA1c более 9,0%*

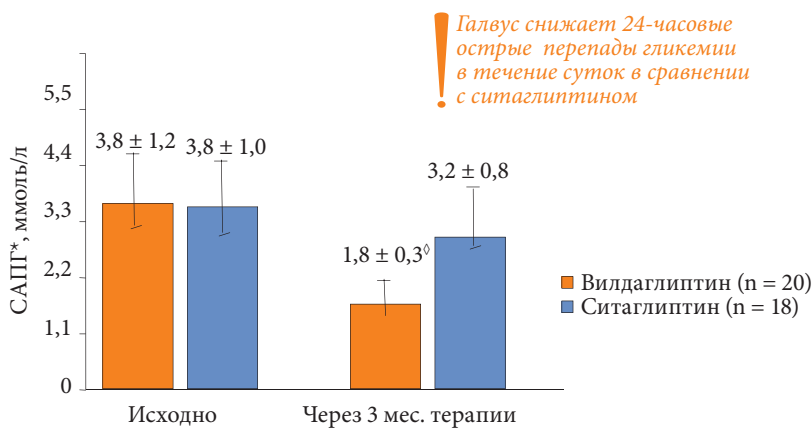
* Адаптировано по [4].

ДПП-4, является вилдаглиптин (Галвус®, «Новартис»), поскольку в программе (более 70 рандомизированных многоцентровых исследований) по изучению его клинической эффективности участвовало более 22 000 пациентов, из которых более 14 000 принимали данный препарат. В 2010 г. в России препараты Галвус и комбинированный препарат ГалвусМет получали более 10 000 пациентов с СД 2 типа. Изучение фармакокинетики вилдаглиптина показало его быстрое всасывание при приеме внутрь (t_{\max} 0,5–1,5 часа), дозозависимое, высокоселективное, быстрое и обратимое подавление активности ДПП-4 [8]. Биодоступность препарата, превышающая 80%, не зависит от приема пищи. Вилдаглиптин в незначительной степени связывается с белками крови (9%), а метаболизм осуществляется путем гидролиза, при этом действующее вещество не является ингибитором или индуктором P450 (CYP), основные метаболиты не обладают фармакологической активностью и на 85% выводятся с мочой, а на 15% – с калом [8, 9].

Анализ клинических исследований, в общей сложности включающих результаты наблюдения более 20 тыс. больных СД 2 типа, показал, что вилдаглиптин эффективен при гипергликемии различной степени тяжести, у пациентов с разным ИМТ, а также у больных различных возрастных групп [3]. При назначении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут в течение 24 недель было отмечено снижение уровня HbA1c от 0,6% при исходном уровне HbA1c ≤ 8% до 1,9% при уровне HbA1c > 10% [10]. Также уровень HbA1c снизился в среднем на 1,0% как у больных СД 2 типа с нормальной массой тела без ожирения, так и у обследованных с ИМТ ≥ 35 кг/м². Кроме того, степень снижения уровня HbA1c в группах пациентов с СД 2 типа моложе 65 лет и более старшего возраста на фоне лечения вилдаглиптином составила в среднем 1,1% [10]. В других рандомизированных клинических исследованиях было показано, что монотерапия вилдаглиптином в течение 6 месяцев и более по эффективности сопоставима с монотерапией

метформин, тиазолидиндионами и акарбозой [11, 12, 13]. Так, пациенты с СД 2 типа, получавшие вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут или метформин в дозе до 2000 мг/сут, с исходным уровнем HbA1c, составлявшим 7,5–11,0%,

Многочисленные клинические плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали отличную переносимость вилдаглиптина (частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой при использовании плацебо) и низкий риск развития гипогликемий. Было убедительно показано, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития панкреатитов, не оказывает негативного влияния на гепатобилиарную и иммунную системы, а также не увеличивает риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.



* СААП – средняя амплитуда колебаний гликемии; [◇] p < 0,01.

Рис. 6. Сравнительная оценка влияния комбинаций «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин» на суточную вариабельность гликемии у больных СД 2 типа при 24-недельном лечении

через 54 недели наблюдения отметили значительное снижение уровня HbA1c на фоне приема как вилдаглиптина (1,0 ± 0,1%), так и метформина (1,4 ± 0,1%), при этом различия в уровне HbA1c между группами обследованных после лечения оказались недостоверными [11].

Учитывая сравнительно небольшой срок практического применения ингибиторов ДПП-4, особое место в программе клинических исследований вилдаглиптина занимают вопросы безопасности терапии этим препаратом. Многочисленные клинические плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали отличную переносимость вилдаглиптина (частота нежелатель-

ных явлений была сопоставима с таковой при использовании плацебо) и низкий риск развития гипогликемий [3, 14]. Кроме того, в метаанализах результатов проведенных исследований было убедительно показано, что терапия вилдаглиптином не повышает риск развития панкреатитов, не оказывает негативного влияния на гепатобилиарную и иммунную системы, а также не увеличивает риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [15, 16, 17].

По результатам исследований на здоровых добровольцах, у которых вилдаглиптин применялся в дозе 100 мг один раз в день в комбинации с рамиприлом, дигоксинном, варфарином, симвастатином,

валсартаном, амлодипином, не отмечено клинически значимых случаев взаимодействия между вилдаглиптином и исследуемыми препаратами, что подтверждает низкий риск лекарственных взаимодействий при его использовании [19, 20, 21].

Необходимо подчеркнуть, что проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность комбинации вилдаглиптина с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами. Так, пациентам с СД 2 типа и неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA1c – 7,5–11%) на фоне приема метформина в максимальной дозе был добавлен вилдаглиптин в дозе 50–100 мг в сутки. В группе сравнения пациенты продолжали принимать метформин в прежней дозировке. Результаты исследования через 24 недели лечения показали существенное снижение уровня HbA1c в среднем на 0,7% и 1,1% в группах больных на комбинации метформина и вилдаглиптина в дозе 50 мг и 100 мг соответственно по сравнению с группой больных, получавших монотерапию метформином [22]. Добавление вилдаглиптина к терапии метформином также продемонстрировало высокую эффективность у различных категорий больных СД 2 типа: у лиц пожилого возраста, пациентов с ожирением и у лиц с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследуемых групп

Параметры / Группы терапии	1-я группа (Галвус)	2-я группа (Галвус + метформин)	3-я группа (Галвус + ПСМ)
Возраст, годы	52 ± 7,5	55 ± 7,8	61 ± 9,4
Пол (м/ж)	32/67	26/74	30/70
Длительность СД, годы	2,5 ± 0,3	3,2 ± 0,4	4,2 ± 0,5
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 4,5	34 ± 5,7	29 ± 4,6
САД/ДАД, мм рт. ст.	128/82	136/86	139/85
HbA1c, %	8,4 ± 0,8	8,3 ± 1,0	8,5 ± 1,1
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,0 ± 1,3	8,8 ± 1,6	8,7 ± 1,5



Представляют интерес данные Элизабет Мигойи (Elizabeth M. Migoya) и соавт. [28], свидетельствующие о том, что вилдаглиптин, назначенный больным СД 2 типа, ранее получавшим метформин, приводит к более выраженному повышению уровня активного ГПП-1 в крови, чем терапия вилдаглиптином пациентов без предшествующего лечения метформином. Предполагается, что потенцирование эффекта вилдаглиптина обусловлено независимым от ингибции ДПП-4 стимулированием под влиянием метформина секреции ГПП-1. При прямой сравнительной оценке результатов лечения больных СД 2 типа в течение 24 недель комбинациями «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин» с суточным мониторингом гликемии и оценкой уровнем активной ГПП-1 и глюкагона в крови до и после лечения показано, что сахароснижающий эффект обеих комбинаций существенно не различался, однако на фоне терапии вилдаглиптином средняя амплитуда суточных колебаний гликемии (самостоятельный фактор риска развития сосудистых осложнений диабета) составила $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, что было существенно ниже данного показателя у лиц, получавших вилдаглиптин, который составил $3,3 \pm 1,9$ ммоль/л (рис. 6). Полученные данные, вероятно, объясняются более выраженным посталиментарным подавлением секреции глюкагона на фоне более высоких уровней ГПП-1 в промежутках между приемами пищи, что было установлено в группе пациентов, получавших вилдаглиптин [23]. Добавление вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне лечения современным препаратом сульфонилмочевины глимепиридом приводило к достоверному снижению уровня HbA1c на $0,7 \pm 0,1\%$ по сравнению с группой пациентов, получавших глимепирид + плацебо. В этом исследовании также отмечено снижение

Продолжительность: 24 недели

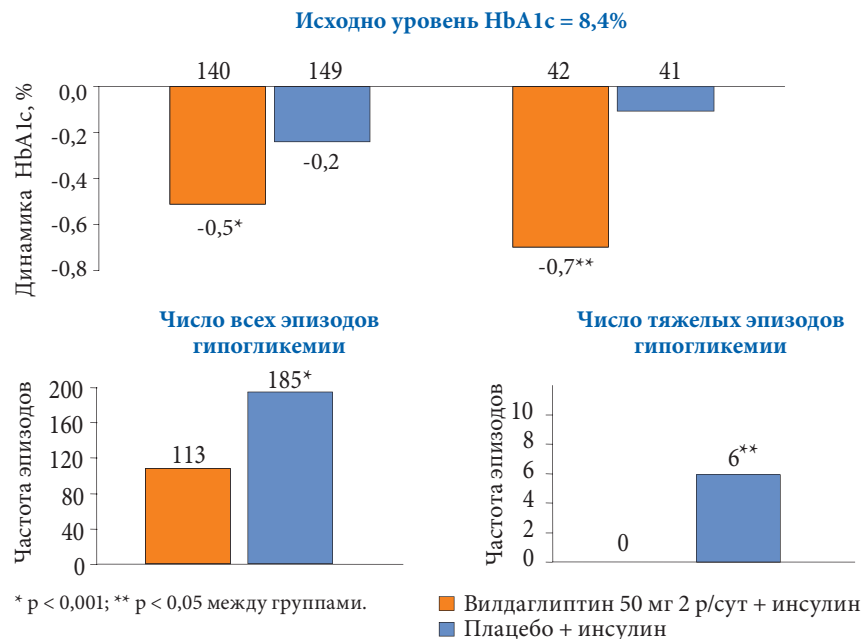


Рис. 7. Влияние комбинации «Галвус + инсулин» на уровень HbA1c и частоту гипогликемий у больных СД 2 типа

* Адаптировано по [26].

HbA1c у больных старше 65 лет ($0,8 \pm 0,2\%$) и у пациентов с исходным уровнем HbA1c $> 9\%$ ($0,9 \pm 0,2\%$) [24].

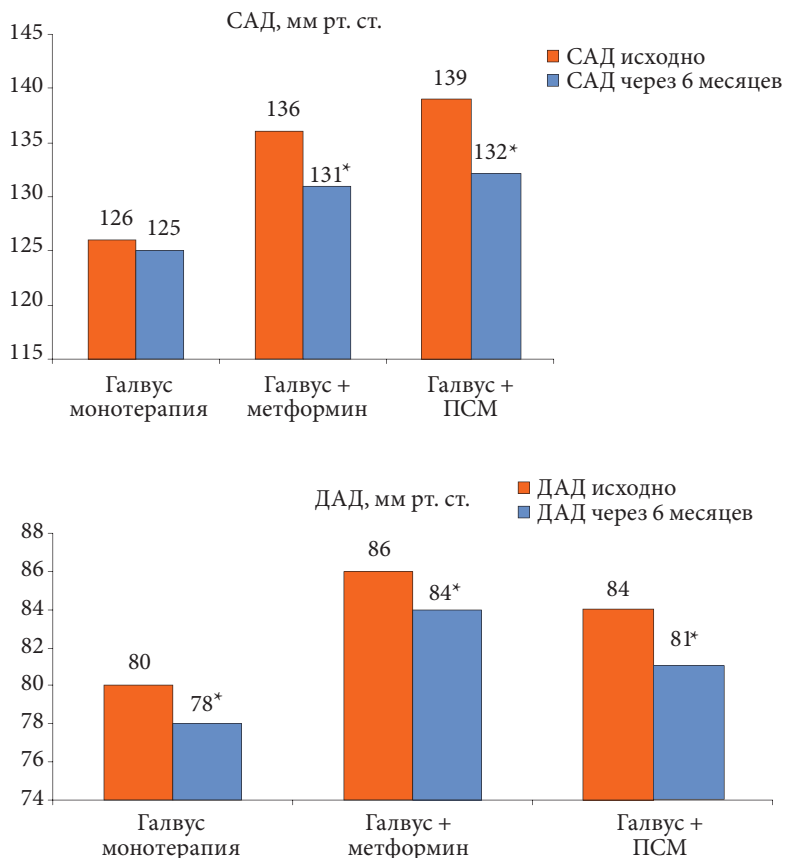
Назначение вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным с декомпенсацией СД 2 типа на терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут показало достоверное снижение уровня HbA1c за 24 недели на $1,0 \pm 0,1\%$ в группах, получавших вилдаглиптин по сравнению с комбинацией «плацебо + пиоглитазон» [25].

В настоящее время вилдаглиптин является единственным препаратом группы ингибиторов ДПП-4, комбинация которого с препаратами инсулина разрешена в РФ. Вивиан Фонсека (Vivian A. Fonseca) и соавт. (2008) показали, что сочетание вилдаглиптина и инсулина позволяет достичь снижения уровня HbA1c у больных СД 2 типа на $0,3\%$ больше по сравнению с группой пациентов, получавшей инсулин в сочетании с плацебо (рис. 7). Отмечено, что добавление вилдаглиптина к инсулину обеспечивало более выраженное снижение уровня HbA1c у обследованных пациентов стар-

ше 65 лет. Так, в подгруппе пожилых больных СД 2 типа снижение уровня HbA1c составило на $0,6\%$ больше, чем в группе плацебо [26]. Кроме того, добавление вилдаглиптина пациентам, получавшим инсулинотерапию, сопровождалось достоверным снижением общего числа случаев гипогликемий, а также гипогликемий тяжелой степени. Предполагается, что выявленные благоприятные эффекты объясняются тем, что вилдаглиптин может восстанавливать функцию альфа-клеток поджелудочной железы, улучшая их чувствительность к глюкозе в плазме крови [27].

С целью оценки эффективности вилдаглиптина в реальной клинической практике в Санкт-Петербурге в 2010 г. стартовала открытая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности применения препарата Галвус в моно- и комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем на предшествующей терапии. Всего в программу было включено 670 пациентов с СД 2 типа, из кото-

эндокринология



* $p < 0,05$.

Рис. 8. Динамика АД у обследованных на фоне терапии

рых к настоящему времени 599 человек прошли второй визит и 100 пациентов – третий визит. Все больные были рандомизированы на 3 группы (табл. 2):

- 1-я группа ($n = 134$) – больные, получающие монотерапию Галвусом;
- 2-я группа ($n = 349$) – больные, получающие комбинацию «Галвус + метформин»;
- 3-я группа ($n = 187$) – больные, получающие комбинацию «Галвус + ПСМ».

Обследованные пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, длительности диабета, уровню артериального давления, степени компенсации углеводного обмена (табл. 2).

Результаты оценки исследования 599 пациентов, прошедших 2-й визит через 5–6 месяцев терапии, показали снижение уровня HbA1c на 1,4% в 1-й группе, на 1,3% – во 2-й и на 1,7% – в 3-й группе обследованных. Кроме

того, по сравнению с исходными значениями достоверно ($p < 0,001$) снизился уровень гликемии натощак во всех группах пациентов (на 1,2 ммоль/л; 1,9 ммоль/л и 1,8 ммоль/л соответственно). Также отмечено статистически значимое снижение значений ИМТ во 2-й (с 34 кг/м² до 32 кг/м², $p < 0,03$) и 3-й группах (с 29 кг/м² до 27 кг/м², $p < 0,03$) при отсутствии прибавки массы тела в 1-й группе (ИМТ исходно составлял 30,3 кг/м², через 6 месяцев терапии – 29 кг/м², $p > 0,05$). Кроме того, в ходе исследования зарегистрировано снижение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по сравнению с исходными уровнями во всех группах больных СД 2 типа (рис. 8).

Результаты опроса участников программы с помощью анкеты показали, что практически все больные (98%) были удовлет-

ворены терапией препаратом Галвус (61% ответов – «очень удовлетворен» и 37% ответов – «удовлетворен»). Неудовлетворенными терапией остались 1% пациентов и еще 1% опрошенных затруднились с ответом. 97% больных, принимавших Галвус, хотели бы продолжить лечение данным препаратом.

Промежуточные результаты проведенного исследования показали, что в реальной диабетологической практике применение Галвуса в виде монотерапии или в комбинации с основными группами сахароснижающих препаратов способствует достижению строгого гликемического контроля у больных СД 2 типа, препарат хорошо переносится, благоприятно влияет на массу тела и уровень артериального давления, что определяет высокую приверженность пациентов рекомендованному лечению.

Таким образом, применение в качестве сахароснижающей терапии ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа является эффективной и безопасной терапией, преимущества которой обусловлены как многосторонним воздействием на основные патогенетические механизмы развития этого заболевания (особенно при использовании в комбинации с метформином), так и физиологичностью сахароснижающего действия. Современный препарат группы ингибиторов ДПП-4 вилдаглиптин и его фиксированная комбинация с метформином в наибольшей степени соответствуют критериям «идеального» сахароснижающего препарата, главными из которых являются высокая сахароснижающая активность в сочетании с низким риском гипогликемий и различных побочных эффектов, достаточная доказательная база. Это позволяет рекомендовать применение вилдаглиптина и его фиксированной комбинации с метформином в качестве препаратов выбора при инициации терапии, а также на всех этапах интенсификации лечения больных СД 2 типа. Ⓢ

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИН ПЛЮС

ГЛЮКАГОН МИНУС



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; при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформин, ранее получавший комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде компрессированной формы. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/л (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/л (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте, лихорадке, тяжелых инфекционных заболеваниях, состоянии гиповолемии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания)). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дилатативная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболитический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз) в сочетании с комой или без таковой. Диабетический кетоацидоз должен корректно оцениваться инфузионной терапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими 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 гипохолестеринной 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 отмечается 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.** Режим дозирования Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, тиазолидином 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 Галвус 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, тиазолидинона или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции печени и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **Сторонние эффекты.** 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; с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек с непереносимостью галвусов, дефицитом плазмы 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 инфузионной терапии Галвус применяется только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвус 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 Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (гипонолепидом, инсулином, метформин, акарбозой, дигоксином, рамиприлом, сивастатином, вальсартаном, варфарин), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временной характер и не требовали отмены терапии. Редко: агитационный синдром и нарушения функции печени (включая гепатит). **Мониторинг.** Часто: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинной. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидином. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. **Форма выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистерах. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

Краткая информация о применении препарата ГАЛВУС MET/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, ранее получавший комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде компрессированной формы. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/л (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/л (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте, лихорадке, тяжелых инфекционных заболеваниях, состоянии гиповолемии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания)). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дилатативная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболитический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз) в сочетании с комой или без таковой. Диабетический кетоацидоз должен корректно оцениваться инфузионной терапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими 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 гипохолестеринной 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 отмечается 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 применяется 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 примененную у пациента схему лечения вилдаглиптин и метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимается во время еды. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин. 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 Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформин. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг или 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже принимаемого 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 сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/л (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг/л (> 110 мкмоль/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 назначается в минимальной дозе, обеспечивающей нормальное значение уровня глюкозы, только после определения КФД 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. **Сторонние эффекты.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуются 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 метформин в соотношении 1:1 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 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 мониторинг инсулином. Поскольку новорожденные выделители или 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 (гипонолепидом, инсулином, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, сивастатином, вальсартаном, варфарин), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фторидом, инфантином, органическими катионами, препараты, вызывающие гипергликемию, индолодергические рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Соблюдение указаний.** 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: 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, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развивавшиеся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Форма 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 упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.



Галвус
вилдаглиптин

NOVARTIS

Галвус Мет
вилдаглиптин/метформин



Литература

33. *Group L.C.* Sulfonylureas in NIDDM // *Diabetes Care*. Vol. 15. 1992. № 6. P. 737–747.
34. *DeFronzo R.A., Goodman A.M.* Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
35. *Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г.* Клиническая фармакокинетика. М.: Литтера, 2005. 288 с.
36. *Dastmalchi S., Garjani A., Maleki N., Sheikhee G., Baghchevan V., Jafari-Azad P., Valizadeh H., Barzegar-Jalali M.* Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* Vol. 8. 2005. № 2. P. 175–181.
37. *Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R.* Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // *Clin Ther.* Vol. 15. 1993. № 5. P. 788–796.
38. *Wolffenbuttel B.H.* Repaglinide – a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Neth. J. Med.* Vol. 55. 1999. № 5. P. 229–234.
39. *Fore W.W.* Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications // *Med. Clin. North. Am.* Vol. 79. 1995. № 2. P. 287–298.
40. *Abbot R.D., Brand F.N., Kannel W.B.* Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study // *Am. J. Med.* Vol. 88. 1990. № 4. P. 376–381.
41. *Heine R.J.* Role of sulfonylureas in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Part II – “The cons” // *Horm. Metab. Res.* Vol. 28. 1996. № 9. P. 522–526.
42. *Selvin E., Bolen S., Yeh H.-Ch., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S., Feldman L., Vassy J., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* Vol. 168. 2008. № 19. P. 2070–2080.
43. *Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л.* Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретагогами: систематический обзор // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 100–104.
44. *Nichols C.G., Ripoll C., Lederer W.J.* ATP-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction // *Circ. Res.* Vol. 68. 1991. № 1. P. 280–287.
45. *Leibowitz G., Cerasi E.* Sulphonylurea treatment of NIDDM patient with cardiovascular disease: a mixed blessing? // *Diabetologia*. Vol. 39. 1996. № 5. P. 503–514.
46. *Koltai M.Zs., Aranyi Z., Ballagi-Pordany C., Pogatsa G.* The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* Vol. 75. 1990. Suppl. P. 175–176.
47. *Pogatsa G., Koltai M.Zs., Ballagi-Pordany G.* Influence of hypoglycaemic sulphonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in NIDDM patients treated with digitalis // *Curr. Ther. Res.* Vol. 53. 1993. № 3. P. 329–339.
48. *Lomuscio A., Vergani D., Marano L., Castagnone M., Fiorentini C.* Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* Vol. 5. 1994. № 9. P. 767–772.
49. *Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K.* Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 4. P. 637–640.
50. *Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Schmiegel W., Nauck M.A.* Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Vol. 111. 2003. № 6. P. 344–350.
51. *Arruda-Olson A.M., Patch III R.K., Leibson C.L., Vella A., Frye R.L., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L.* Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* Vol. 84. 2009. № 1. P. 28–33.
52. *Kunte H., Schmidt S., Eliasziw M., del Zoppo G.J., Simard J.M., Masuhr F., Weih M., Dirnagl U.* Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke*. Vol. 38. 2007. № 9. P. 2526–2530.
53. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L., Tsybalyuk N., West G.A., Gerzanich V.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* Vol. 12. 2006. № 4. P. 433–440.
54. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. Vol. 321. 2000. № 7258. P. 405–412.
55. *United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13:* relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *BMJ*. Vol. 310. 1995. № 6972. P. 83–88.
56. *UKPDS 28:* a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 1. P. 87–92.
57. *Olsson J., Lindberg G., Gottsäter M., Lindwall K., Sjöstrand Å., Tisell A., Melander A.* Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study // *Diabetologia*. Vol. 43. 2000. № 5. P. 558–560.
58. *Reaven G.M., Johnston P., Hollenbeck C.B., Skowronski R., Zhang J.C., Goldfine I.D., Chen Y.D.* Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 74. 1992. № 5. P. 1020–1026.

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, А.А. ЕФИМОВА, И.А. КАРПОВА
Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике

1. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
2. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G. for the ADOPT Study Group.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.*



Литература

- Vol. 355. 2006. № 23. P. 2427–2443.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
 4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. Т. 50. 2011. № 1. С. 95–105.
 5. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. Vol. 32. 2009. № 1. P. 193–203.
 6. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. 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. Vol. 15. 2009. № 6. P. 540–559.
 7. Халимов Ю.Ш. Вилдаглиптин: место в ряду терапии сахарного диабета // Сахарный диабет. Т. 48. 2010. № 3. С. 92–97.
 8. Ristic S., Bates P.C. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes // Drugs Today (Barc). Vol. 42. 2006. № 8. P. 519–531.
 9. He Y.-L., Wang Y., Bullock J.M., Deacon C.F., Holst J.J., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Foley J.E. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT // J. Clin. Pharmacol. Vol. 47. 2007. № 5. P. 633–641.
 10. Vildagliptine. Summary of Clinical Efficacy. Tables 2-1.5d1, 2-1.5d3. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
 11. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes // Diabet. Med. Vol. 24. 2007. № 9. P. 955–961.
 12. Pan C., Yang W., Barona J.P., Wang Y., Niggl M., Mohideen P., Wang Y., Foley J.E. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabet. Med. Vol. 25. 2008. № 4. P. 435–441.
 13. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S., Mills D., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabetes Care. Vol. 30. 2007. № 2. P. 217–223.
 14. Vildagliptine. Summary of Clinical Safety. Table 4-1g. Novartis Pharmaceuticals, 2007.
 15. Foley J., Hoffmann P., Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Kothny W. Lack of vildagliptin effects on the immune system (abstract 773) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S304–S305.
 16. Ligueros-Saylan M., Schweizer A., Dickinson S., Kothny W. Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis (abstract 769) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S303.
 17. Kothny W., Schweizer A., Dickinson S., Ligueros-Saylan M. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (abstract 764) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S301.
 18. Schweizer A., Dejager S., Shao Q., Ligueros-Saylan M., Kothny W. Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: a meta-analysis of adjudicated cardiovascular and cerebrovascular events from a large phase 3 population (abstract 763) // Diabetologia. Vol. 52. 2009. Suppl. 1. P. S300.
 19. He Y.-L., Ligueros-Saylan M., Sunkara G., Sabo R., Zhao C., Wang Y., Campestrini J., Pommier F., Dole K., Marion A., Dole W.P., Howard D. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. Vol. 48. 2008. № 1. P. 85–95.
 20. He Y.-L., Sabo R., Riviere G.-J., Sunkara G., Leon S., Ligueros-Saylan M., Rosenberg M., Dole W.P., Howard D. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects // Curr. Med. Res. Opin. Vol. 23. 2007. № 5. P. 1131–1138.
 21. He Y.-L., Sabo R., Sunkara G., Bizot M.-N., Riviere G.-J., Leon S., Ligueros-Saylan M., Dole W.P., Howard D. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. Vol. 47. 2007. № 8. P. 998–1004.
 22. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Care. Vol. 30. 2007. № 4. P. 890–895.
 23. Marfella R., Barbieri M., Grella R., Rizzo M.R., Nicoletti G.F., Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // J. Diabetes Complic. Vol. 24. 2010. № 2. P. 79–83.
 24. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., Ebeling P., Gudbjörnsdottir S., Camisasca R.-P., Couturier A., Baron M.A. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea // Diabetes Obes. Metab. Vol. 10. 2008. № 11. P. 1047–1056.
 25. Garber A.J., Schweizer A., Baron M.A., Rochotte E., Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. Vol. 9. 2007. № 2. P. 166–174.
 26. Fonseca V., Baron M., Shao Q., Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. Vol. 40. 2008. № 6. P. 427–430.
 27. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. Vol. 50. 2007. № 6. P. 1148–1155.
 28. Migoya E.M., Miller J., Larson P., Tanen M., Hilliard D., Deacon C., Gutierrez M., Stoch A., Herman G.A., Stein P.P., Holst J.J., Wagner J.A. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 activity (Abstract) // Diabetes. Vol. 56. 2007. Suppl. 1. P. A74.