



# Препарат алоглиптин (Випидия) для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском

В Москве 25–27 февраля 2015 г. при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской ассоциации эндокринологов прошел VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». Один из вопросов, рассмотренных на мероприятии, – применение сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом (СД) и высоким сердечно-сосудистым риском. Интерес к данной проблеме не случаен, так как среди больных СД по сравнению с популяцией без СД в два – пять раз выше распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт.

В 2014 г., по данным Всемирной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), количество пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире составило 387 млн, а к 2035 г. их может оказаться 592 млн<sup>1</sup>. Только на 1 января 2014 г. в российском регистре пациентов с СД было зарегистрировано 4,04 млн случаев заболевания (90% из которых приходится на СД 2 типа), а за 10 месяцев в ходе диспансеризации выявлено еще более 83 тыс. новых случаев<sup>2</sup>. Однако фактическая распространенность СД в России

в три-четыре раза превышает официальную статистику и достигает 10–12 млн человек (почти 7–8% населения)<sup>2</sup>.

Президент Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) профессор Эндрю БОЛТОН отметил, что сейчас по причине СД каждый год умирает более 4 млн пациентов.

В настоящее время СД 2 типа ассоциируется с наличием клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)<sup>3</sup>, которые становятся основной

причиной смерти пациентов. Например, по данным исследования DIABHYCAR, у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью показатели смертности за год в 12 раз превышают таковые у пациентов с СД 2 типа, но без указанной патологии (36 и 3% соответственно)<sup>4</sup>.

Показателем компенсации заболевания и адекватности проводимой терапии во всем мире считается уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)<sup>5</sup>. Известно, что снижение HbA1c только на 1% приводит к уменьшению риска ССЗ на 16–20%<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Diabetes Atlas, 6<sup>th</sup> ed. International Diabetes Federation, 2013.

<sup>2</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. Спецвыпуск 1. С. 1–112.

<sup>3</sup> Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 13. С. 958–943.

<sup>4</sup> Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107). С. 7–61.

<sup>5</sup> Барсуков И.А. Самоконтроль при сахарном диабете – основа успешного управления заболеванием // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 62–67.

<sup>6</sup> Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горельшев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет. 2013. № 1. С. 91–102.



## Здравоохранение сегодня

Однако установлено, что постпрандиальная гликемическая нагрузка (уровень глюкозы в крови после еды) также является независимым фактором риска развития ССЗ<sup>7</sup>. Ею опосредованы такие маркеры ССЗ, как оксидативный стресс, толщина комплекса «интима-медиа» сонных артерий, эндотелиальная дисфункция<sup>7</sup>.

По словам заместителя директора по научной работе Эндокринологического научного центра, директора Института диабета, главного ученого секретаря Российской ассоциации эндокринологов, члена-корреспондента Российской академии наук, профессора Марины Владимировны ШЕСТАКОВОЙ, адекватная коррекция гликемии позволяет снизить риск развития микрососудистых осложнений СД (нефропатии, ретинопатии, полинейропатии) на 50–70%. Однако контролировать развитие ССЗ (макрососудистых осложнений) достаточно сложно.

Вероятно, это обусловлено тем, что независимым фактором роста показателей смертности от ССЗ у пациентов с СД являются колебания уровня гликемии не только в сторону высоких, но и более низких значений<sup>3</sup>. М.В. Шестакова подчеркнула, что у больных, перенесших тяжелую гипогликемию, риск возникновения острого сердечно-сосудистого события на 79% выше, чем у пациентов без таковой.

Не менее важно при лечении СД добиваться стабилизации массы тела<sup>3</sup> – у многих пациентов она избыточна или наблюдается ожирение. Данный факт обусловлен метаболическим синдромом, в структуре которого развивается СД 2 типа, медикаментозным лечением заболевания (например, полипрагмазией), нерациональным питанием и малоподвижным образом жизни<sup>3</sup>.

Известно, что увеличение индекса массы тела на каждые пять пунктов приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска почти на 30%<sup>6</sup>.

В настоящее время происходит смена концептуальных парадигм в лечении СД 2 типа: от глюкоцентрической теории с жестким гликемическим контролем (победить гликемию – спасти пациента) к персонализированному подходу сахароснижающей терапии (в том числе комбинированной), которая направлена на последовательную перестройку образа жизни пациентов согласно оптимизирующим рекомендациям по диете и физическим нагрузкам и на сведение к минимуму побочных эффектов<sup>6</sup>.

«Для каждого пациента следует индивидуализировать целевые показатели HbA1c: от 6,5% при неосложненном течении СД 2 типа до 8% у пожилых пациентов с тяжелыми ССЗ, так как наименьший риск сердечно-сосудистых событий наблюдается при уровне HbA1c от 7 до 8%», – прокомментировала М.В. Шестакова.

Сегодня российские и зарубежные ассоциации эндокринологов говорят о дифференцированном выборе целей сахароснижающей терапии СД 2 типа. К приоритетным относят снижение риска развития гипогликемии и сердечно-сосудистых событий. Следовательно, препараты для лечения СД 2 типа должны не только не усугублять течение ССЗ, но и предупреждать их возникновение, а в идеале – снижать риск смерти от них. Пересмотр базисных подходов к терапии СД 2 типа был отчасти обусловлен появлением инкретинориентированных препаратов<sup>6</sup>.

СД 2 типа – это хроническое прогрессирующее заболевание, для которого характерны гипергли-

Независимым фактором роста показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом являются колебания уровня гликемии не только в сторону высоких, но и более низких значений. Так, у больных, перенесших тяжелую гипогликемию, риск возникновения острого сердечно-сосудистого события на 79% выше, чем у пациентов без таковой

кемия, снижение функции бета-клеток поджелудочной железы, секретирующих инсулин, и угнетение чувствительности тканей к нему<sup>6</sup>.

Среди причин функциональной недостаточности бета-клеток выделяют нарушение инсулинотропных стимулов из желудочно-кишечного тракта, слизистая оболочка которого в ответ на прием пищи продуцирует гормоны семейства инкретинов: глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). ГПП-1 и ГИП увеличивают синтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы, подавляют выделение глюкагона, замедляют опорожнение желудка, усиливают чувство насыщения<sup>7</sup>.

Активность ГПП-1 и ГИП подавляет дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4). Основным механизмом действия новой группы препаратов заключается в угнетении ДПП-4, что приводит к выраженному положительному влиянию на показатели постпрандиальной гликемии и HbA1c<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Руководство по контролю постпрандиальной гликемии. Международная диабетическая федерация. 2008.



Випидия характеризуется как минимум нейтральным влиянием на массу тела, низким риском развития гипогликемии, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, отсутствием неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистые заболевания и незначительным количеством побочных эффектов

К препаратам группы ингибиторов ДПП-4 относится алоглиптин (Випидия, компания «Такеда» (Япония)). Он производится в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 25 мг<sup>8</sup>. 3D-структура ДПП-4 обеспечивает высокую эффективность и селективность препарата<sup>8, 9</sup>. Последнее свойство алоглиптина в отношении ДПП-4 более чем в 10 000 раз превосходит его сходное действие в отношении ДПП-8 и ДПП-9<sup>8</sup>.

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования EXAMINE алоглиптин продемонстрировал кардиологическую безопасность у 5380 пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром в краткосрочном периоде. Частота клинически значимых нежелательных явлений была сопоставима с таковой для плацебо<sup>10</sup>.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ENDURE с участием 5789 пациентов с СД 2 типа было установлено устойчивое (в течение двух лет) сахароснижаю-

щее действие алоглиптина в дозе 25 мг/сут, в том числе в случаях неудовлетворительного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином. Кроме того, к 104-й неделе эффективность алоглиптина была достоверно выше эффективности глипизида (в дозе 5–20 мг/сут) в комбинации с метформином. Терапия алоглиптином сопровождалась также снижением массы тела и более низкой частотой эпизодов гипогликемии. Алоглиптин не повышал риск развития панкреатита. Частота значимых сердечно-сосудистых событий в группах алоглиптина и глипизида была одинаковой<sup>11</sup>.

Абсолютная биодоступность алоглиптина – около 100%. Препарат принимают независимо от приема пищи, без риска кумуляции в организме. Распределение в тканях хорошее, средний терминальный период полувыведения – 21 час. Риск лекарственного взаимодействия низкий. Именно поэтому терапия алоглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами хорошо переносится. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести дозу препарата необходимо корректировать<sup>8</sup>.

У взрослых пациентов с СД 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диеты и физических нагрузок Випидию применяют в дозе 25 мг один раз в день в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином, а также с другими антидиабетическими препаратами (метформином, пиоглитазоном)<sup>12</sup>.

В заключение необходимо отметить, что при выборе терапии СД 2 типа предпочтение следует отдавать сахароснижающим препаратам с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Указанному требованию соответствуют метформин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1. В случае неэффективности монотерапии метформином рекомендуется добавление ингибиторов ДПП-4<sup>12</sup>. Наилучшим выбором в данной группе препаратов считается Випидия.

Э. Болтон так охарактеризовал терапевтическую перспективу комбинации алоглиптина и метформина: «С одной стороны, алоглиптин повышает секрецию инсулина и тормозит выработку глюкогена. С другой стороны, метформин подавляет образование глюкозы в печени и усиливает процессы утилизации глюкозы в мышечной ткани. Таким образом, налицо не только взаимодополняющее действие, но и значительное снижение риска гипогликемии».

Випидия оказывает устойчивое антигипогликемическое действие, что обеспечивает потенциально протективный эффект в отношении бета-клеток поджелудочной железы при СД 2 типа из-за сохранения активности ГПП-1 и ГИП<sup>9</sup>. Випидия также характеризуется как минимум нейтральным влиянием на массу тела, низким риском развития гипогликемий, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, отсутствием неблагоприятного влияния на ССЗ и незначительным количеством побочных эффектов<sup>10, 11, 13</sup>.

Источник: [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

<sup>8</sup> Инструкция по применению препарата Випидия // [www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_73312.htm?nocache=yes](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_73312.htm?nocache=yes).

<sup>9</sup> Baetta R., Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences // *Drugs*. 2011. Vol. 71. № 11. P. 1441–1467.

<sup>10</sup> White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

<sup>11</sup> Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.

<sup>12</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 6–16.

<sup>13</sup> Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4 // *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 4. С. 25–31.