

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

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

Появление миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 в клинической практике открывает уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. В данном обзоре представлена сравнительная характеристика новых классов противодиабетических препаратов, действие которых основано на эффектах инкретинов, обобщены результаты клинических исследований их эффективности и безопасности, приведены наиболее интересные новые данные, позволяющие врачам проводить обоснованный и рациональный выбор терапии в каждой конкретной клинической ситуации.

Введение

С 70-х гг. XX века в мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД) типа 2, темпы которого в настоящее время не только не имеют тенденции к снижению, но, напротив, продолжают экспоненциально увеличиваться. По оценкам специалистов число случаев СД (из которых 90–95% приходится на СД типа 2) в мире за 30-летний период (2000–30 гг.) возрастет более чем вдвое и составит 366 млн [1].

Параллельно с ростом заболеваемости СД типа 2 появляются новые данные о патофизиологии данного состояния, влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогресси-

рования заболевания, возникновение осложнений и исходы у пациентов, разрабатываются принципиально новые сахароснижающие препараты. В результате этого во многом пересматриваются традиционные взгляды на цели и подходы к лечению пациентов с СД типа 2. Помимо достижения контроля гликемии лечение также должно быть направлено на предупреждение прогрессирования диабета за счет уменьшения инсулинорезистентности и улучшения функции β -клеток, а также коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании.

В дополнение к трем ключевым дефектам (резистентность к инсулину печени и мышечной тка-

ни, недостаточность функции β -клеток), при СД типа 2 имеют место еще, как минимум, пять существенных метаболических дефектов: гиперглюкагонемия; дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте; ускоренный липолиз в жировой ткани; повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге [2]. Этот «зловещий патологический октет» (по образному выражению профессора Р. ДеФронзо) диктует необходимость применения новых патофизиологически обоснованных подходов к лечению больных СД типа 2, включающих, в частности, применение препаратов, действие которых основано на «эффектах инкретинов» [2].

Препараты для лечения СД типа 2 с действием, основанным на эффектах инкретинов

В настоящее время разрабатываются два основных класса препаратов, направленных на восстановление нарушенных эффектов инкретинов у пациентов с СД типа 2: 1) миметики инкретина, или аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и 2) пероральные ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), пролонгирующие активность эндогенного ГПП-1.



Среди миметиков инкретина наиболее изученным является эксенатид (Баета®, Эли Лилли энд Компани), применяющийся в клинической практике в США с апреля 2005 г., а в России с ноября 2006 г. Второй препарат данного класса – лираглутид, получивший разрешение на применение в США только 25 января 2010 г., в Европе применяется около года (с июля 2009 г.), а в России был зарегистрирован в текущем 2010 году. Из пероральных ингибиторов ДПП-4 наиболее изучены ситаглиптин (Янувия®, Мерк Шарп и Доум), вилдаглиптин (Галвус®, Новартис Фарма) и саксаглиптин. Ситаглиптин и вилдаглиптин зарегистрированы в РФ в октябре 2007 и в октябре 2008 г., соответственно. Официальные показания к применению зарегистрированных в РФ препаратов представлены в таблице 1 [3].

Появление миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 в клинической практике, с одной стороны, открывает новые уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии у пациентов с СД типа 2, но, с другой стороны, требует от врачей четкого понимания преимуществ и возможных рисков применения этих препаратов для принятия обоснованного решения в каждой конкретной клинической ситуации.

Таблица 1. Показания к применению зарегистрированных в РФ препаратов, действие которых основано на эффектах инкретина

Препарат	Показания
Эксенатид	СД типа 2 в качестве монотерапии (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) и дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае недостижения адекватного гликемического контроля.
Ситаглиптин	СД типа 2: в качестве монотерапии (как дополнение к диете и физическим нагрузкам) или в составе комбинированной терапии с метформином или агонистом пролифератора пероксида тиазолидиндионом
Вилдаглиптин	СД типа 2: монотерапия (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) и комбинированная терапия (в сочетании с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, инсулином) в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами

В российских медицинских изданиях ранее уже была представлена информация по эффективности и безопасности эксенатида, ситаглиптина и вилдаглиптина при лечении пациентов с СД типа 2 [4, 5, 6, 7], поэтому в данном обзоре основное внимание будет уделено рассмотрению наиболее интересных новых данных об этих препаратах, позволяющих определить их место в терапии. Кроме того, весьма перспективной не только с точки зрения удобства для пациентов, но и с позиций эффективности и безопасности представляется но-

вая пролонгированная лекарственная форма эксенатида для введения 1 раз в неделю, которая может появиться в клинической практике в ближайшем будущем [8].

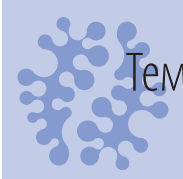
Сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4

Как известно, большинство применяемых в практике при СД типа 2 сахароснижающих препаратов, как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях, не способны обеспечить длительное сохранение контроля

Таблица 2. Сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4

Характерные признаки СД типа 2	Биологические эффекты противодиабетических препаратов	Миметики инкретина	Ингибиторы ДПП-4
Нарушение глюкозозависимой секреции инсулина	Усиление глюкозозависимой секреции инсулина	Да	Да
Неадекватно повышенная продукция глюкозы печенью	Торможение неадекватно повышенной продукции глюкозы печенью	Да	Да
Гиперглюкагонемия	Подавление секреции глюкагона	Да	Да
Ускоренное опорожнение желудка	Уменьшение скорости опорожнения желудка	Да	Минимальное влияние
Потребление избыточного количества пищи	Уменьшение потребления пищи	Да	Нет
Отсутствие 2-хфазного инсулинового ответа	Восстановление 2-хфазного инсулинового ответа	Да	Неизвестно
Уменьшение массы β-клеток и продукции инсулина	Увеличение массы β-клеток и улучшение функции β-клеток (по данным исследований на животных)	Да	Да
Ожирение	Снижение массы тела	Да	Нет
Фармакологические характеристики			
Путь введения		П/к	Внутрь
Основной нежелательный эффект		Тошнота	Не отмечено

Эндокринология



Среди миметиков инкретина наиболее изученным является эксенатид (Баета®, Эли Лилли энд Компани), применяющийся в клинической практике в США с апреля 2005 г., а в России с ноября 2006 г.

эндокринология

гликемии в процессе лечения, поддержание функции β -клеток и предупредить прогрессирование заболевания. Более того, применение «традиционных» сахароснижающих препаратов (особенно препаратов сульфонилмочевины – ПСМ и инсулина) чревато риском возникновения гипогликемий и увеличения массы тела пациентов [2]. Способность замедлять прогрессирование СД типа 2 при длительном лечении продемонстрирована только в долгосрочных исследованиях тиазолидиндионов и эксенатида. Для ингибиторов ДПП-4 также получены обнадеживающие данные, которые, однако, пока не подтверждены результатами долгосрочных клинических исследований этих препаратов [2]. В таблице 2 приведена краткая сравнительная характеристика миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 [9, 10].

Эффективность эксенатида и ингибиторов ДПП-4 в клинических исследованиях

Результаты основных клинических исследований эксенатида и ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД типа 2 представлены в таблицах 3 и 4, соответственно [11]. Представленные в таблицах 3 и 4 данные свидетельствуют, что как эксенатид, так и ингибиторы ДПП-4 обеспечивают снижение уровня HbA1c на 0,4–1,36% и на 0,45–1,4% соответственно. В то же время отмечаются значительные различия, касающиеся влияния эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на массу тела пациентов. Применение эксенатида приводит к достоверному прогрессирующему снижению массы тела пациентов (на 0,8 кг

уже через 2 недели лечения [20] и до –3,1–3,6 кг при более длительной терапии [19, 22]), в то время как ингибиторы ДПП-4 не влияют на данный показатель. Аналогичные данные были получены при проведении систематических обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) эксенатида и ингибиторов ДПП-4.

Результаты метаанализов РКИ эксенатида и ингибиторов ДПП-4

Метаанализ результатов РКИ эксенатида, опубликованный в 2007г., показал, что применение данного препарата приводит к статистически достоверному снижению показателей HbA1c в сравнении с плацебо (в среднем, на 1,01%; 95% доверительный интервал – ДИ от –1,18% до –0,84%) [36]. Применение ингибиторов ДПП-4 обеспечивает снижение HbA1c на 0,74% (95% ДИ от –0,85% до –0,62%) в сравнении с плацебо, при этом эффективность ситаглиптина и вилдаглиптина в отношении снижения HbA1c является эквивалентной (–0,74% и –0,73%, соответственно, в сравнении с плацебо) [36]. Кроме того, результаты данного метаанализа свидетельствуют, что эксенатид по эффективности не уступает инсулинам, а ингибиторы ДПП-4 обеспечивают меньшее снижение уровня HbA1c, чем исследованные препараты сравнения (глипизид, розиглитазон, пиоглитазон и метформин) [36].

Результаты метаанализа также подтвердили, что эксенатид вызывает статистически достоверное прогрессирующее снижение массы тела пациентов с СД типа 2, при этом наиболее значительные различия отмечены при сравнении эксенатида с инсулином (в среднем –4,76 кг, 95% ДИ от –6,03 до –3,49 кг) [36]. Для ингибиторов ДПП-4 отмечено статистически достоверное, но клинически не значимое увеличение массы тела на 0,48 кг (95% ДИ от 0,30 до 0,66 кг) в сравнении с плацебо [36].

В Кокрейновском систематическом обзоре, посвященном при-

менению ингибиторов ДПП-4 при СД типа 2, были проанализированы 11 РКИ ситаглиптина и 14 РКИ вилдаглиптина, включавшие 6743 и 6121 пациентов, получавших указанные препараты соответственно [37]. В результате оказалось, что терапия ситаглиптином или вилдаглиптином обеспечивает снижение HbA1c в сравнении с плацебо на 0,7% и 0,6%, соответственно, и не имеет преимуществ по данному показателю перед другими сахароснижающими препаратами [37].

Результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида

Значительный интерес представляют результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида, в которых терапия препаратом и наблюдение за пациентами продолжалось до 3,5 лет [38].

Длительная терапия эксенатидом обеспечивает стойкое клинически значимое улучшение контроля гликемии и прогрессирующее снижение массы тела (не зависящее от возраста пациентов [38]), а также оказывает благоприятный эффект на факторы сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, артериальная гипертензия), имеющие место у большинства больных СД типа 2. Кроме того, лечение эксенатидом может способствовать уменьшению проявлений неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с СД типа 2 [5].

В когорте пациентов ($n = 217$), продолжавших терапию эксенатидом на протяжении 3 лет, отмечено стойкое сохранение достигнутых уровней контроля гликемии со снижением HbA1c – на 1% от исходного уровня ($p < 0,0001$), при этом значения HbA1c $< 7\%$ удалось добиться у 46% пациентов, а уровня $< 6,5\%$ – у 30% больных [38]. В данной группе пациентов отмечено также постепенное снижение массы тела, достигшее – $5,3 \pm 0,4$ кг через три года применения препарата (по сравнению с исходной, $p < 0,0001$) [38], причем график динамики снижения массы тела



Таблица 3. Результаты основных клинических исследований эксенатида у пациентов с СД типа 2

Источник	Исследуемая популяция больных СД типа 2	Исследуемые препараты	HbA1c (Δ vs исходный)	Масса тела (Δ vs исходная)	Гипогликемия
Клинические исследования эффективности и безопасности эксенатида, вводимого п/к 2 раза в сутки					
Buse, 2004 [12]	Пациенты, получающие ПСМ, N = 377, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,46% до -0,86% ПЛ: +0,12% (p < 0,001)	Э: от -0,9 кг до -1,6 кг ПЛ: -0,6 кг	Э+ПСМ vs ПЛ+ПСМ 14-36% vs 3%
DeFronzo, 2005 [13]	Пациенты, получающие МЕТ, N = 336, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,40% до -0,78% ПЛ: +0,8% (p < 0,002)	Э: от -1,6 кг до -2,8 кг ПЛ: -0,3 кг (p < 0,001)	Э vs ПЛ 5% vs 5%
Kendall, 2005 [14]	Пациенты, получающие МЕТ и ПСМ, N = 733, 30 недель	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,6% до -0,8% ПЛ: +0,2% (p < 0,0001)	Э: -1,6 кг ПЛ: -0,9 кг (p ≤ 0,01)	Э vs ПЛ 19-28% vs 13%
Zinman, 2007 [15]	Пациенты, получающие ТЗД ± МЕТ, N = 233, 16 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: -0,89% ПЛ: +0,09% (p < 0,001)	Э: -1,75 кг ПЛ: -0,24 кг (p < 0,001)	Э vs ПЛ 10,7% vs 7,1%
Barnett, 2007 [16]	Сравнение с ИГ, N = 138, 2 периода по 16 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИГ	Э: -1,36% ИГ: -1,36%	Э: от -2,0 кг до -2,2 кг ИГ: от +1,0 до +2,3 кг	Э vs ИГ 14,7% vs 25,2%
Heine, 2005 [17]	Сравнение с ИГ у пациентов, получающих МЕТ и ПСМ, N = 551, 26 недель	Э 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИГ	Э: -1,11% ИГ: -1,11%	Э: -2,3 кг ИГ: +1,8 кг	Э vs ИГ 7,3 vs 6,3 случаев на 1 пациента в год
Nauck, 2007 [18]	Сравнение с ИА у пациентов, получающих МЕТ и ПСМ, N = 501, 52 недели	Э 5 мкг, затем 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ИА	Э: -1,04% ИА: -0,89%	Э: -2,5 кг ИА: +2,9 кг (p < 0,001)	Э vs ИА ночные гипогликемии 17% vs 25%
Moretto, 2008 [19]	Монотерапия, N = 232, 24 недели	Э 5 или 10 мкг 2 р/сут. п/к vs ПЛ	Э: от -0,7% до -0,9% ПЛ: -0,2%	Э: от -2,8 кг до -3,1 кг ПЛ: -1,4 кг	Э vs ПЛ 4-5% vs 1%
DeFronzo, 2008 [20]	Сравнение с С у пациентов, получающих МЕТ, N = 61, 2 периода лечения по 2 недели	Э 5 мкг, затем 10 мкг 2 р/сут. п/к vs С 100 мг 1 р/сут. внутрь	Изменения ГПН: Э: -0,83 ммоль/л С: -1,05 ммоль/л (p = 0,3)	Э: -0,8 кг С: -0,3 кг (p = 0,0056)	В группах Э и С значимых эпизодов гипогликемии не отмечено
Клинические исследования эффективности и безопасности эксенатида, вводимого п/к 1 раз в неделю					
Kim, 2007 [21]	Пилотное исследование ЭП, N = 45, 15 недель	ЭП 0,8 или 2,0 мг 1 р./нед. п/к vs ПЛ	ЭП: от -1,4% до -1,7% ПЛ: +0,4% (p < 0,0001)	ЭП: -3,8 кг ПЛ: 0 кг (p < 0,05)	ЭП vs ПЛ 25% vs 0%
Drucker, 2008 [22]	Исследование DURATION-1: сравнение с Э, N = 295, 30 недель	ЭП 2 мг 1 р./нед. п/к vs Э 10 мкг 2 р/сут. п/к	ЭП: -1,9% Э: -1,5% (p = 0,023)	ЭП: -3,7 кг Э: -3,6 кг (p = 0,89)	В группах ЭП и Э значимых эпизодов гипогликемии не отмечено

Примечания: МЕТ – метформин, ПЛ – плацебо, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидиндионы, Э – эксенатид, ИГ – инсулин гларгин, ИА – двухфазный инсулин аспарт, С – ситаглиптин, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ЭП – эксенатид для введения 1 раз в неделю

Эндокринология

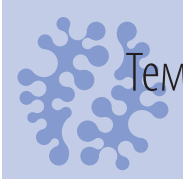


Таблица 4. Результаты основных клинических исследований ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД типа 2

Источник	Исследуемая популяция больных СД типа 2	Исследуемые препараты	HbA1c (Δ vs исходный)	Масса тела (Δ vs исходная)	Гипогликемия
Клинические исследования эффективности и безопасности ситаглиптина, принимаемого внутрь в дозе 100 мг 1 раз в сутки					
Aschner, 2006 [23]	Монотерапия, N = 491, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,61% ПЛ: 0,18%	С: -0,2 кг ПЛ: -1,1 кг (p < 0,01)	С vs ПЛ 1,3% vs 0,8%
Raz, 2006 [24]	Монотерапия, N = 315, 18 недель	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,48% ПЛ: 0,12%	С: -0,6 кг ПЛ: -0,7 кг	С vs ПЛ 1,5% vs 0%
Charbonnel, 2006 [25]	Пациенты, получающие MET, N = 701, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,67% ПЛ: -0,02% (p < 0,001)	С: -0,6-0,7 кг ПЛ: -0,6-0,7 кг	С vs ПЛ 1% vs 2%
Rosenstock, 2006 [26]	Пациенты, получающие ТЗД (ПИО), N = 353, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,85% ПЛ: -0,15%	С: +1,8 кг ПЛ: +0,5 кг	С vs ПЛ 1% vs 0%
Hermansen, 2007 [27]	Пациенты, получающие ПСМ ± MET, N = 441, 24 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -0,45% ПЛ: +0,28% (p < 0,001)	С: +0,8 кг ПЛ: -0,4 (p < 0,001)	С vs ПЛ 12% vs 2%
Nauck, 2007 [28]	Пациенты, получающие MET, N = 1172, 52 недели	С 100 мг 1 р./сут. vs ГЛП от 5 до 20 мг/сут.	С: -0,67% ГЛП: -0,67%	С: -1,5 кг ГЛП: +1,1 кг	С vs ГЛП 5% vs 32%
Raz, 2008 [29]	Пациенты, получающие MET, N = 190, 30 недель	С 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	С: -1,0% ПЛ: 0,0%	С: -0,5 кг ПЛ: -0,5 кг	С vs ПЛ 1% vs 0%
DeFronzo, 2008 [20]	Сравнение с Э у пациентов, получающих MET	См. таблицу 3.			
Клинические исследования эффективности и безопасности вилдаглиптина в дозе 50 мг 1-2 раза в сутки или 100 мг 1 раз в сутки внутрь					
Dejager, 2007 [30]	Монотерапия, N = 632, 24 недели	В 50 мг 1-2 р./сут. или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,8% до -0,9% ПЛ: -0,3% (p < 0,01)	В: от -0,3 кг до -1,8 кг ПЛ: -1,4 кг	Отмечены 2 случая гипогликемии в группе В
Pan, 2008 [31]	Монотерапия, N = 661, 24 недели	В 50 мг 2 р./сут. vs А до 300 мг/сут.	В: -1,4% А: -1,3%	В: -0,4 кг А: -1,7 кг (p < 0,001)	В группах В и А гипогликемий не отмечено
Pi-Sunyer, 2007 [32]	Монотерапия, N = 354, 24 недели	В 50 мг 1-2 р./сут. или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,5% до -0,8% ПЛ: 0,0%	В: от 0,0 кг до -0,4 кг ПЛ: -1,4 кг	В группах В и ПЛ гипогликемий не отмечено
Schweizer, 2007 [33]	Монотерапия, N = 780, 52 недели	В 100 мг 1 р./сут. vs MET до 2000 мг/сут.	В: -1,0% MET: -1,4% (p < 0,001)	В: +0,3 кг MET: -1,9 кг (p < 0,001)	В vs MET <1% vs <1%
Garber, 2007 [34]	Пациенты, получающие ТЗД (ПИО), N = 463, 24 недели	В 50 или 100 мг 1 р./сут. vs ПЛ	В: от -0,8% до -1,0% ПЛ: -0,3%	В: от +0,1 кг до +1,3 кг ПЛ: +1,4 кг	В группах В и ПЛ гипогликемий не отмечено
Göke, 2008 [35]	Продолжение сравнительного исследования с MET [33], N = 463, до 52 недель	В 100 мг 1 р./сут. vs MET до 2000 мг/сут.	В: -1,0% MET: -1,5% (p < 0,001)	В: +0,5 кг MET: -2,5 кг	Только 1 эпизод гипогликемии в группе В

Примечания: С – ситаглиптин, ПЛ – плацебо, MET – метформин, ТЗД – тиазолидиндионы, ПИО – пиоглитазон, ГЛП – глипизид, Э – эксенатид, В – вилдаглиптин, А – акарбоза



за указанный период не имел видимого плато. Снижение массы тела отмечено у 84% больных, при этом у половины отмечено снижение массы тела, по меньшей мере, на 5% от исходной. У больных с исходными значениями ИМТ < 30 кг/м² среднее уменьшение массы тела составило – 3,9 кг (p < 0,0001), а у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) – 5,8 кг (p < 0,0001) [38].

Влияние эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на факторы сердечно-сосудистого риска

Учитывая сложные патофизиологические связи между СД типа 2, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на факторы сердечно-сосудистого риска у больных СД типа 2.

В результате длительного (182 нед.) лечения эксенатидом [38] было отмечено статистически достоверное улучшение показателей липидного спектра крови, заключающееся в снижении уровней триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (таблица 5).

В краткосрочных (24 нед.) клинических исследованиях ситаглиптина положительного влияния

данного препарата на липидный спектр крови не выявлено, напротив, отмечены повышения уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [25, 26] (таблица 5). Полученные данные, несомненно, требуют дальнейшего тщательного изучения в аспекте безопасности длительной терапии ситаглиптином в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД типа 2.

У пациентов, получавших вилдаглиптин, отмечены некоторые благоприятные изменения липидного спектра крови (таблица 5). В частности, монотерапия вилдаглиптином в дозе 50 мг 2 раза в сутки на протяжении 24 недель обеспечила снижение общего холестерина на 4,5% по сравнению с применением плацебо [30]. Помимо благоприятного влияния на липидный спектр крови терапия эксенатидом в течение 3,5 лет также обеспечивала достоверное снижение систолического (на 3,5 мм рт.ст.) и диастолического (на 3,3 мм рт.ст.) артериального давления [38].

Влияние эксенатида и ингибиторов ДПП-4 на функцию β-клеток

Значительный практический интерес представляет потенциальная способность эксенатида и ингибиторов ДПП-4 предотвращать ухудшение или даже восстанавливать нарушенную функцию β-клеток поджелудочной железы, обнаруженная в исследованиях на животных. В настоящее время этот вопрос интенсивно изучается

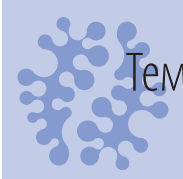
при применении указанных препаратов у пациентов с СД типа 2.

В клинических исследованиях о восстановлении функции β-клеток обычно судят по улучшению индекса НОМА-В (гомеостатической модели оценки функционирования β-клеток) на фоне применения препарата. В подгруппе пациентов, завершивших 3-летний курс терапии эксенатидом, отмечено достоверное улучшение показателя НОМА-В по сравнению с исходным значением (70,1% vs 52,4%; p < 0,0001) [38]. Аналогичные результаты были получены в сравнительных исследованиях эксенатида с плацебо (на фоне терапии тиазолидиндионом) [15] и с инсулином аспарт [18] – в группах терапии эксенатидом отмечено улучшение индекса НОМА-В на 19% относительно исходных уровней [15, 18].

В рандомизированном исследовании, результаты которого были опубликованы в мае 2009 г., пациентам, получавшим терапию метформином, назначали эксенатид или инсулин гларгин [40]. В обеих группах через 1 год лечения было отмечено одинаковое снижение уровня HbA1c до 6,8% [40]. Однако в группе терапии эксенатидом было отмечено достоверное уменьшение массы тела пациентов, а при лечении инсулином гларгином – ее увеличение (–3,6 кг vs +1,0 кг; p < 0,0001). Оценка функции β-клеток показала, что аргинин-стимулированная секреция С-пептида во время гипергликемии увеличилась в 3,19 раза относительно исходных по-

Таблица 5. Влияние эксенатида, ситаглиптина и вилдаглиптина на липидный спектр крови у пациентов с СД типа 2

Источник	Средний % изменения от исходного уровня			
	Общ. холестерин	ЛПНП	Триглицериды	ЛПВП
Эксенатид в дозе 10 мкг 2 раза в сутки п/к				
Klonoff, 2008 [38], 182 нед.	-5% (p = 0,0007)	-6% (p < 0,0001)	-12% (p = 0,0003)	+24% (p < 0,0001)
Ситаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в сутки внутрь				
Charbonnel, 2006 [25], 24 нед.	+1,9%	+3,3%	+7,7%	+1,3%
Rosenstock, 2006 [26], 24 нед.	+1,6%	+5,8%	+1,1%	+0,6%
Вилдаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в сутки внутрь				
Schweizer, 2007 [33], 52 нед.	-3,1%	-1,4%	-18,1%	+12,1%
Rosenstock, 2007 [39], 24 нед.	-2,4%	-2,8%	+5,3%	+2,6%



казателей после 52 недель лечения эксенатидом и только в 1,31 раза после терапии инсулином гларгином (различие между группами в 2,46 раза, $p < 0,0001$) [40].

Однако через 4 недели после отмены терапии эксенатидом и инсулином гларгином показатели функции β -клеток вернулись к исходным значениям и достоверно не отличались между группами лечения. Показатели HbA1c и массы тела также вернулись к исходным цифрам через 3 месяца после прекращения терапии [40]. Полученные результаты позволяют предположить, что для сохранения благоприятных эффектов на функцию β -клеток необходимо продолжение терапии эксенатидом.

Результаты мета-анализа [41] показали, что ситаглиптин достоверно улучшает индекс НОМА-В на 12,03% [95% ДИ 9,45–14,60], а также соотношение «проинсулин/инсулин» ($-0,06$; 95% ДИ от $-0,08$ до $-0,04$) в сравнении с плацебо. В то же время в исследованиях с активным контролем ситаглиптин уступал препаратам сравнения по влиянию на индекс НОМА-В и не отличался от них по воздействию на соотношение «проинсулин/инсулин» [41].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с СД типа 2 вилдаглиптин также оказывал некоторые благоприятные эффекты на функцию β -клеток. В частности, после 52 недель терапии ритм секреции инсулина натощак и чувствительность β -клеток к инсулину значительно улучшались в группе лечения исследуемым препаратом по сравнению с исходными показателями и результатами в группе применения плацебо, что косвенно свидетельствует об улучшении функции β -клеток на фоне терапии вилдаглиптином [42]. Однако указанные изменения исчезали через 4 недели после отмены препарата [42].

Выявленные косвенные данные о влиянии ингибиторов ДПП-4 на функцию β -клеток у пациентов с СД типа 2 требуют дальнейшего изучения в долгосрочных клинических исследованиях с целью определения способно-

сти препаратов данного класса предупреждать прогрессирование β -клеточной недостаточности.

Нежелательные лекарственные реакции и потенциальные риски применения эксенатида и ингибиторов ДПП-4

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) эксенатида являются тошнота и рвота, которые имеют дозозависимый характер. По данным мета-анализа [36] отношение рисков (ОР) составило 3,17 (95% ДИ 2,16–4,64) для возникновения тошноты и 3,52 (95% ДИ 2,64–4,70) для возникновения рвоты относительно таковых при использовании препаратов сравнения. Однако у большинства пациентов тошнота была легкой или средней степени выраженности, в наибольшей степени проявлялась в первые 8 недель лечения и уменьшалась при снижении дозы препарата или самопроизвольно при продолжении лечения [14, 15]. Перечисленные НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводили к несколько более частому прекращению терапии пациентами, получавшими эксенатид (~4%), чем при использовании плацебо [36].

У ситаглиптина и вилдаглиптина не описаны НЛР со стороны ЖКТ – частота тошноты, рвоты и диареи при лечении ингибиторами ДПП-4 не отличается от таковой в контрольных группах (плацебо или активный препарат сравнения). При мета-анализе данных РКИ выявлено, что ингибиторы ДПП-4 могут несколько повышать риск развития инфекций (носоглотки и мочевыводящих путей) и возникновения головной боли [36]. Учитывая, что ДПП-4 представляет собой белок клеточной мембраны, обнаруживаемый во многих тканях организма, включая лимфоциты, существуют теоретически обоснованные опасения в отношении долгосрочных эффектов ингибиторов ДПП-4 и безопасности применения препаратов этой группы в клинической практике [9].

Частота возникновения гипогликемии при применении эксенати-

да и ингибиторов ДПП-4, в целом, является низкой, что обусловлено глюкозозависимым действием инкретиннов. Данная особенность миметиков и активаторов инкретина составляет их важное преимущество перед другими антидиабетическими препаратами. Повышение риска гипогликемией было отмечено только при комбинированной терапии эксенатидом и ПСМ (таблица 2, [12]), в связи с чем в инструкцию по применению препарата было внесено соответствующее предупреждение. При применении эксенатида в клинической практике были отмечены случаи возникновения острого панкреатита у пациентов с СД типа 2, получавших данный препарат. Однако анализ данных системы фармаконадзора за безопасностью применения различных сахароснижающих препаратов показал, что частота возникновения острого панкреатита в течение 1 года после начала терапии эксенатидом составила 0,13% (37 случаев у 27996 пациентов), что эквивалентно частоте развития данного состояния у пациентов, получающих терапию ситаглиптином, метформинном или глибуридом (ОР = 1,0; 95% ДИ 0,6–1,7 относительно препаратов сравнения) [43].

Результаты прямого сравнения эффектов эксенатида и ситаглиптина у пациентов с СД типа 2

В октябре 2008 г. были опубликованы результаты первого и пока единственного исследования с перекрестным дизайном, непосредственно сравнивающего эффекты эксенатида (5, затем 10 мкг 2 р./сут. п/к) и ситаглиптина (100 мг/сут. внутрь) на постпрандиальные уровни гликемии (ППГ), секрецию инсулина и глюкагона, скорость опорожнения желудка и потребление калорий у пациентов с СД типа 2 [20]. Несмотря на короткий период лечения (2 недели), результаты исследования убедительно показали, что эксенатид обеспечивает более значительное снижение уровней ППГ по сравнению с ситаглиптином ($7,38 \pm 0,33$ vs $11,44 \pm 0,33$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Перевод пациентов



с терапии эксенатидом на лечение ситаглиптином приводил к повышению ППГ на $4,05 \pm 0,61$ ммоль/л, в то время как замена ситаглиптина на эксенатид обеспечивала дальнейшее снижение ППГ на $4,22 \pm 0,55$ ммоль/л [20]. Изменения уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН) были эквивалентными при применении обоих препаратов. В сравнении с ситаглиптином эксенатид вызывал достоверное улучшение инсулиногенного индекса секреции инсулина (соотношение «эксенатид/ситаглиптин» – Э/С = $1,5 \pm 0,26$; $p = 0,0239$), уменьшение пост-прандиального уровня глюкогона ($p = 0,0011$) и триглицеридов ($p = 0,0118$), а также замедлял опорожнение желудка ($p < 0,0001$) [20]. Эксенатид значительно уменьшал потребление калорий пациентами с СД (-134 ± 97 ккал) в сравнении с ситаглиптином ($+130 \pm 97$ ккал, $p = 0,0227$), в результате чего после 2 недель терапии эксенатидом отмечалось достоверное уменьшение массы тела больных ($-0,8$ кг vs $-0,3$ кг в группе ситаглиптина, $p = 0,0056$). Результаты данного исследования демонстрируют явные отличия эксенатида и ситаглиптина при лечении пациентов с СД типа 2: более выраженную способность эксенатида уменьшать ППГ, повышать секрецию инсулина и снижать постпрандиальную секрецию глюкогона; а также уникальные свойства эксенатида – способность замедлять опорожнение желудка и уменьшать количество потребляемых калорий [20]. Эти различия необходимо учитывать при назначении миметиков инкретина или ингибиторов ДПП-4 пациентам с СД типа 2. Интересны также результаты фармакоэкономического исследования затрат на лечение больных СД типа 2 с использованием эксенатида или ситаглиптина [44]. Оказалось, что несмотря на некоторое повышение затрат, связанных с лечением диабета, в целом терапия эксенатидом приводит к достоверному ($p < 0,0001$) уменьшению общих медицинских расходов в сравнении с ситаглиптином, при этом экономия составляет около 500 долларов США на 1 пациента за 6 месяцев лечения [44].

Новые данные о результатах лечения эксенатидом и инсулином гларгином у пациентов с СД типа 2

Учитывая, что на сегодняшний день многие практические врачи рассматривают эксенатид исключительно в качестве альтернативы инсулинотерапии при невозможности достижения компенсации пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) у больных СД типа 2, стоит остановиться на сравнении результатов вышеуказанных вариантов лечения. В рандомизированном исследовании HEELA пациентам с СД типа 2, избыточной массой тела (ИМТ > 27 кг/м²) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, у которых не удавалось добиться контроля гликемии двумя или тремя ПСП, назначали эксенатид или инсулин гларгин [45]. Через 26 недель лечения доля пациентов, у которых удалось добиться снижения HbA1c до целевого уровня ($\leq 7,4\%$) без повышения массы тела, в группе терапии эксенатидом составила 53,4%, а в группе лечения инсулином гларгином только 19,8% ($p < 0,001$) [45]. Изменения уровней HbA1c в сравнении с исходными были одинаковыми в обеих группах ($-1,25$ и $-1,26\%$, соответственно), в то время как эффекты на массу тела пациентов были прямо противоположными ($-2,73$ кг в группе эксенатида и $+2,98$ кг в группе инсулинотерапии, $p < 0,001$) [45]. При анализе фармакоэкономических показателей оказалось, что терапия эксенатидом ($n = 4090$), несмотря на более высокую стоимость самого препарата, сопровождается достоверно ($p < 0,0001$) меньшими общими медицинскими затратами и расходами на обслуживание пациентов в амбулаторной практике и в стационаре, на оказание неотложной медицинской помощи, а также обеспечивает сокращение затрат, связанных с лечением СД, по сравнению с инсулином гларгином ($n = 1660$) [46]. При этом общая экономия составляет почти 4,5 тыс. долларов США на пациента в год [46].

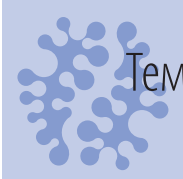
Новая лекарственная форма эксенатида для п/к введения 1 раз в неделю

Одним из перспективных направлений дальнейшего развития терапии СД типа 2, основанной на эффектах инкретинов, является создание пролонгированных форм препаратов – миметиков инкретина. В этой связи интересны результаты непосредственного сравнения эффективности и безопасности новой лекарственной формы эксенатида для п/к введения в дозе 2 мг 1 раз в неделю и обычной формы препарата (10 мкг 2 р./сут.) (исследование DURATION-1) [22].

В пролонгированной лекарственной форме эксенатид инкорпорирован в микросферы, матрицей которых служит медицинский биодеградируемый полимер – поли (D, L-лактид-ко-гликолид) – PLG. После введения PLG постепенно расщепляется в подкожной клетчатке, обеспечивая медленное высвобождение эксенатида и длительное поддержание его терапевтических концентраций в крови [8].

Появление новых классов лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов (миметиков и активаторов инкретина), открывает новые перспективы проведения «патофизиологически обоснованной» терапии СД типа 2.

Результаты исследования DURATION-1 показали, что пролонгированная форма эксенатида в сравнении с обычной обеспечивает достоверно более выраженное снижение уровней HbA1c ($-1,9$ vs $-1,5\%$; $p = 0,0023$), ГПН ($-2,3$ vs $-1,4$ ммоль/л) и глюкогона [22]. Доля пациентов, у которых удалось достичь целевого уровня HbA1c ($\leq 7,0\%$), составила 77% и 61% в указанных группах лечения соответственно ($p = 0,0039$). Кроме того, в группе применения пролонгированной формы



эксенатида уровня $HbA1c \leq 6,5\%$ удалось добиться у 49% пациентов, а уровня $\leq 6,0\%$ – у 25% больных [22]. В обеих группах лечения было отмечено эквивалентное снижение массы тела пациентов (-3,7 и -3,6 кг, соответственно), а также достоверное уменьшение показателей общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходными [22].

После 52 недель применения пролонгированной лекарственной формы эксенатида у пациентов сохранялось стойкое снижение уровня $HbA1c$ на 2%, а массы тела – на 4 кг от исходных значений [8].

Примечательно, что пролонгированная форма эксенатида отличается от обычной не только более высокой эффективностью, но и лучшей переносимостью. Частота тошноты и рвоты была ниже в группе лечения эксенатидом для п/к введения 1 раз в неделю (26% vs 35% и 11% vs 19% соответственно), при этом только 2 из 148 пациентов в данной группе прекратили терапию по причине указанных НЛР [22]. У пациентов, получавших эксенатид в дозе 2 мг 1 раз в неделю и не принимавших ПСМ, случаев гипогликемии отмечено не было. У больных, получавших комби-

нированную терапию пролонгированной формой эксенатида и ПСМ, легкие эпизоды гипогликемии были отмечены в 15% случаев, тяжелых случаев гипогликемии не было [22].

Таким образом, новая пролонгированная лекарственная форма эксенатида для введения 1 раз в неделю обеспечивает не только дополнительные удобства для пациентов, связанные со значительным уменьшением числа инъекций, но и обладает достоверными преимуществами по эффективности и переносимости в сравнении с традиционной формой препарата для п/к введения 2 р./сут.

Заключение

Появление новых классов лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов (миметиков и активаторов инкретина), открывает новые перспективы проведения «патофизиологически обоснованной» терапии СД типа 2. На сегодняшний день алгоритмы лечения больных с СД типа 2 предусматривают ступенчатый подход, ориентированный, прежде всего, на нормализацию показателей гликемии, а не на коррекцию известных патофизиологических дефектов, лежащих в основе данного заболевания. В то же время, среди экспертов-диабетологов

все более крепнет убеждение, что оптимальная терапия СД типа 2 должна быть направлена, в первую очередь, на предупреждение прогрессирования заболевания, его микро- и макроваскулярных осложнений и, что важно, предотвращение развития β -клеточной недостаточности.

В связи с этим профессором Ральфом ДеФронзо предложен принципиально новый патогенетически обоснованный алгоритм терапии СД типа 2, предусматривающей раннее назначение комбинированной «тройной» терапии, включающей метформин, тиазолидиндион и миметик инкретина (эксенатид). В настоящее время уже появились первые результаты клинических исследований такой комбинации при СД типа 2, подтвердившие значительное улучшение контроля гликемии за счет благоприятного влияния препаратов на функцию β -клеток и уменьшения инсулинорезистентности при отсутствии нежелательного эффекта на массу тела пациентов [47]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования отдаленных эффектов применения миметиков инкретина и ингибиторов ДПП-4 для четкого определения роли этих классов препаратов в лечении СД типа 2.

Литература →
С. 84-85

Эндокринология



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?

1. Prevalence of Diabetes Worldwide: Country and Regional Data. World Health Organization. Available from: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/. 2008.
2. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009. 58: 773–795.
3. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации. Available from: <http://www.regmed.ru/search.asp/> 2010.
4. Вукулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретина экзенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum. Эндокринология*. 2008. 10 (9): 2-7.
5. Аметов А.С. Влияние терапии экзенатидом на различные показатели метаболизма и факторы риска диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008. 16 (28): 2-7.
6. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин) – новый класс препаратов для лечения больных сахарным диабетом типа 2. *Фарматека. Эндокринология*. 2007. 11 (145): 20-23.
7. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Вилдаглиптин – новый препарат из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета типа 2. *Фарматека. Эндокринология*. 2009. 3 (177): 12-16.
8. Malone J., Trautmann M., Wilhelm K. et al. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009. 18 (3): 359-67.
9. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006. 368: 1696-1705.
10. Davidson J.A., Parente E.B., Gross J.L. Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Innovative Treatment Therapies for Type 2 Diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2008. 52 (6): 1039-49.
11. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin. J. Med*. 2009. 76 (Suppl. 5): S28-38.
12. Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27 (11): 2628-35.
13. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005. 28: 1092–1100.
14. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005. 28: 1083–91.
15. Zinman B., Hoogwerf B.J., Durán García S. et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2007. 146: 477–85.
16. Barnett A.H., Burger J., Johns D. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin. Ther*. 2007. 29: 2333–48.
17. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2005. 143: 559–69.
18. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 2007. 50: 259–67.
19. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Clin. Ther*. 2008. 30: 1448–60.
20. DeFronzo R.A., Okerson T., Viswanathan P. et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24: 2943–52.
21. Kim D., MacConell L., Zhuang D. et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007. 30: 1487–93.
22. Drucker D.J., Buse J.B., Taylor K. et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008. 372: 1240–50.
23. Aschner P., Kipnes M.S., Lunceford J.K. et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006. 29: 2632–7.
24. Raz I., Hanefeld M., Xu L. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006. 49: 2564–71.
25. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006. 29: 2638–43.
26. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin. Ther*. 2006. 28: 1556–68.
27. Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes. Metab*. 2007. 9: 733–45.
28. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2007. 9: 194–205.
29. Raz I., Chen Y., Wu M. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24: 537–50.
30. Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A. Vildagliptin in drug naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm. Metab. Res*. 2007. 39: 218–23.
31. Pan C., Yang W., Barona J.P. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet. Med*. 2008. 25: 435–41.
32. Pi-Sunyer F.X., Schweizer A., Mills D., Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2007. 76: 132–8.
33. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Med*. 2007. 24: 955–61.
34. 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*. 2007. 9: 166–74.
35. Göke B., Hershon K., Kerr D. et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm. Metab. Res*. 2008. 40: 892–5.
36. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007. 298 (2): 194–206.
37. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C.L. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008. (2): CD006739.
38. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. 24 (1): 275–286.
39. Rosenstock J., Kim S.W., Baron M.A. et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2007. 9 (2): 175–85.
40. Bunck M.C., Diamant M., Cornér A. et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2009. 32: 762–8.
41. Riche D.M., East H.E., Riche K.D. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *Am. J. Med. Sci*. 2009. 337 (5): 321–8.
42. Mari A., Scherbaum W.A., Nilsson P.M. et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008. 93: 103–9.
43. Dore D., Seeger J., Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009. 25 (4): 1019–27.
44. Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S., Misurski D.A. Comparison of costs among patients with type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin therapy. *Adv. Ther*. 2009. 26 (2): 217–29.
45. Davies M.J., Donnelly R., Barnett A.H. et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2



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., Зекеер В.Ю.

Возможности и преимущества вилдаглиптина в комбинированной сахароснижающей терапии

1. *Ahren B., Foley J.E.* The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008. 159: 8-14.
2. *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.
3. *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.
4. *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.
5. *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.
6. *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.
7. *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.
8. *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.
9. *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.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. *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.
14. *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.
15. *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.

16. *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.
17. *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.
18. *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.
19. *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.
20. *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.
21. *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.
22. *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.
23. *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.
24. *Stumvoll M., Haring H.U., Matthaei S.* Metformin. *Endocr. Res.* 2007. 32: 39-57.
25. *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.
26. *Wiernsperger N.* 50 years later: is metformin a vascular drug with antidiabetic properties? *Brit. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007. 7: 204-215.
27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *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

1. *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.
2. *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.
3. *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.
4. *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.

5. *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.
6. *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.
7. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* // *The Lancet.* 1998. V. 352. P. 837-853.
8. *Scarpello J.H.* Improving survival with metformin: the evidence base to day. *Diabetes and Metabolism.* 2003. 29: 6S36-6S43.
9. *Jonson J.A. et al.* *Diabetes Care.* 2002. 25: 2244-2248.