

Отдел Системных
гипертензий,
Институт клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова,
Российский
кардиологический НПК,
Москва

Применение вилдаглиптина у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе

К.П. Иванов, В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова, В.П. Масенко

Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено в первую очередь широким распространением (30-40%) данного симптомокомплекса среди лиц среднего и старшего возраста. Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как пандемию XXI века [1].

По мнению эндокринологов, МС является предстадией сахарного диабета (СД) типа 2. С точки зрения кардиологов, МС является предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Основным признаком МС является висцеральное ожирение. Впервые Vague в 1956 году описал концепцию ведущей роли висцерального ожирения в развитии нарушения толерантности к глюкозе, СД 2 типа и атеросклероза. В дальнейшем ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал связь висцерального ожирения с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ) [4].

Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД типа 2, атеросклероза и его последствий. В связи с этим важным вопросом изучения проблем метаболического синдрома является поиск эффективных и безопасных средств, способных воздействовать на несколько патогенетических механизмов (ИР, висцеральное ожирение, АД).

Следует отметить, что одной из самых важных составляющих МС является нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). НТГ является состоянием, связанным с наличием инсулинорезистентности, и способно прогрессировать в СД типа 2. Согласно рекомендациям ВОЗ по МС, нарушение гликемии натощак диагностируется при уровне глюкозы в венозной плазме > 6,1 ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л, а нарушение толерантности к глюкозе – при уровне глюкозы в плазме через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста 7,8–11,1 ммоль/л. Сегодня в мире более 300 млн человек имеют предиабет, а через 20 лет их число может увеличиться до 500 млн.

НТГ является состоянием, ассоциированным с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД типа 2 около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это ре-

зультат того, что метаболические нарушения, возникающие до первых клинических проявлений СД, способны приводить к поражению органов-мишеней и повышать риск ССО. В ряде исследований доказано, что НТГ не только повышает риск развития СД, но и значительно увеличивает риск ССО, причем даже в большей степени, чем артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия.

Кроме того, НТГ ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. Мета-анализ результатов 20 исследований, суммарно включавших более 95 тыс. человек без СД, показал, что постпрандиальная гликемия на уровне 7,8 ммоль/л уже характеризовалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,58 раза. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study, 1999) показано, что у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с гликемией натощак – только в 1,14 раза [5].

В настоящее время в распоряжении врачей для лечения НТГ имеется лишь один препарат – акарбоза, применение которого зачастую ограничено в связи с его побочными эффектами: метеоризм, боли в животе, диарея; в отдельных слу-

чаях (особенно при приеме в высоких дозах) повышение активности печеночных трансаминаз.

Появление в начале XXI столетия тиазолидиндионов (глитазонов) – препаратов нового класса, устраняющих ключевую причину развития СД типа 2 (инсулинорезистентность) – первоначально вселило большие надежды на возможность преодоления эпидемии СД. Однако надежды эти не оправдались. Долгосрочное проспективное исследование ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три режима терапии СД типа 2 (метформин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и росиглитазон), показало, что, действительно, глитазон способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений [6]. Тем не менее, ухудшение компенсации все же происходит через 2,5–3 года лечения, и, кроме того, нарастают побочные эффекты терапии (увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности).

Таким образом, современная сахароснижающая терапия (метформин, СМ, глитазоны) не способна остановить потерю инсулинсекретирующей функции β -клеток и имеет ряд ограничений в связи с риском развития побочных эффектов терапии (увеличение массы тела, гипогликемии, сердечной недостаточности).

В связи с этим представляет интерес новый класс препаратов – высоко селективных ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), одним из представителей которого является вилдаглиптин.

Вилдаглиптин (Галвус) отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), ингибиторов β -гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, вилдаглиптин повышает концентрацию 2

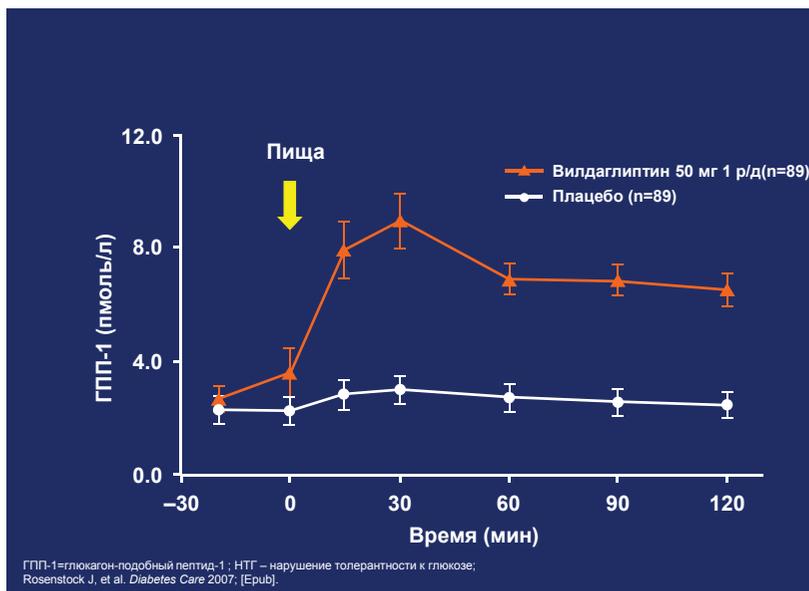


Рис. 1. Вилдаглиптин обеспечивает повышение ГПП-1 в плазме у больных с НТГ

известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи.

Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению

синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии.

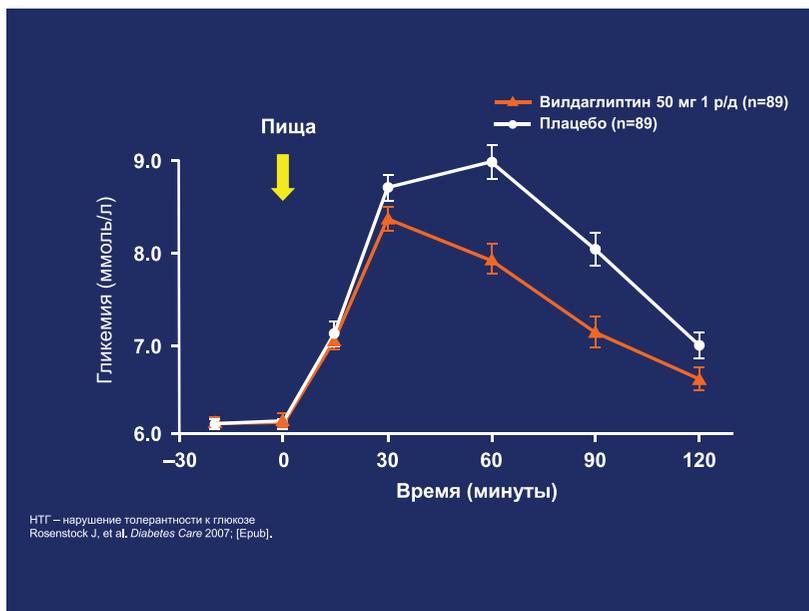


Рис. 2. Вилдаглиптин эффективно снижает уровень гликемии при НТГ

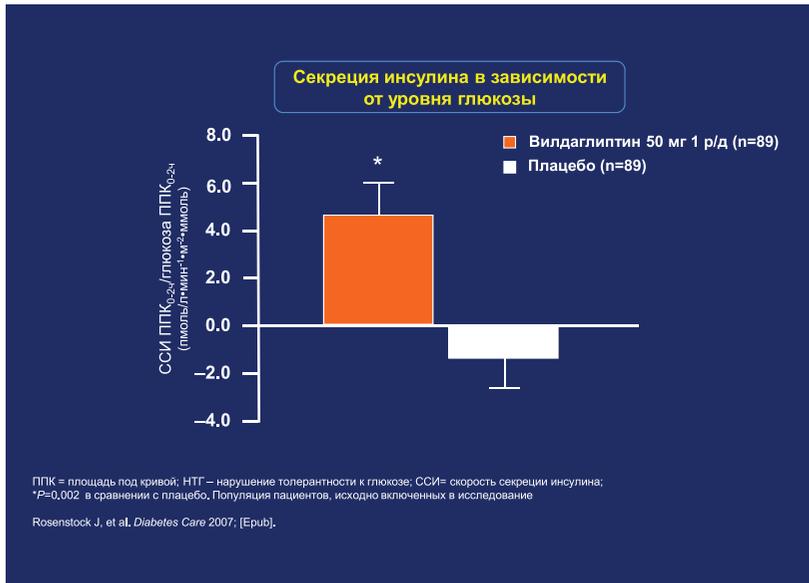


Рис. 3. Вилдаглиптин стимулирует β -клетки при НТГ

При низкой концентрации глюкозы крови, перечисленные эффекты инкретиннов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретиннов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов. Вилдаглиптин предотвращает гидролиз инкретиннов ферментом ДПП-4, тем самым

увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровень инкретиннов, вилдаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД типа 2 с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гликированного гемоглобина HbA1C и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

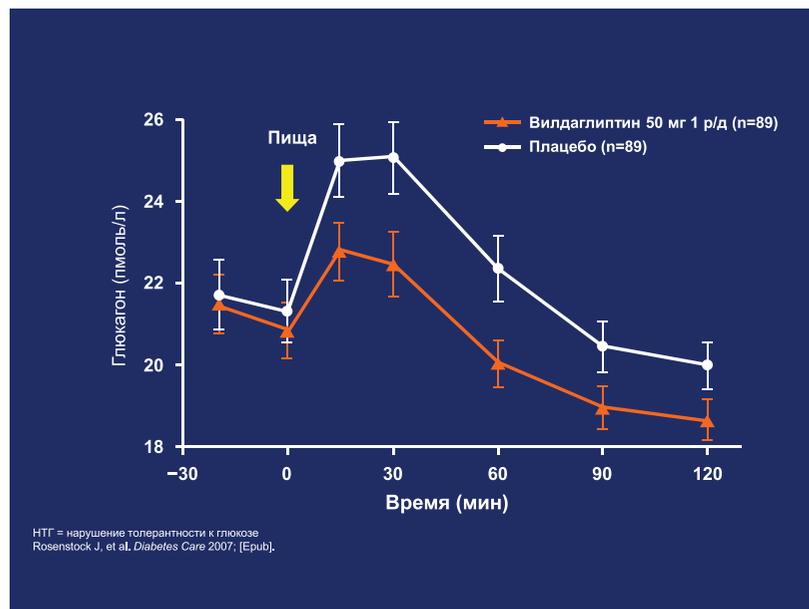


Рис. 4. Влияние на секрецию глюкагона монотерапии вилдаглиптином при НТГ

И хотя данный препарат зарегистрирован для лечения СД 2 типа, для многих ученых представляет большой интерес изучение данной группы препаратов для лечения НТГ. В исследовании «Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance» [7] вилдаглиптин использовали для лечения больных с НТГ. Это было 12-недельное, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, которое проводилось с целью оценки эффекта вилдаглиптина на прандиальный гликемический контроль, уровень инкретинных гормонов и функцию островковых клеток у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ).

Пациенты (средний ИМТ 23–45 кг/м²) были рандомизированы на терапию вилдаглиптином 50 мг/сут. или плацебо. Первичная эффективность оценивалась по динамике от исходных значений уровня глюкозы в плазме крови (по показателю площади под кривой – ППК_{0-2h}) и скорости секреции инсулина (ССИ) по отношению к глюкозе как показателю функции β -клеток. Все показатели измерялись через 2 ч после приема пищи. Терапия вилдаглиптином у пациентов с СД типа 2 продемонстрировала, что:

- вилдаглиптин повышает уровень ГПП-1 в плазме через 2 ч после приема пищи более чем в 5 раз с достоверным приростом ППК для ГПП-1 через 2 ч после приема пищи (рис. 1);
- вилдаглиптин снижает постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови с достоверным снижением постпрандиальных пиков на -0,6 ммоль/л ($p < 0,001$ vs placebo);
- вилдаглиптин достоверно снижает ППК для глюкозы через 2 ч после еды в сравнении с плацебо (-0,9 ммоль/л x h vs +0,1 ммоль/л x h; $p < 0,001$) (рис. 2);
- скорость секреции инсулина по отношению к плацебо – показатель функциональной активности β -клеток достоверно повысился на фоне терапии вилдаглиптином и снизился на фоне плацебо ($p = 0,002$ vs placebo) (рис. 3);

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин
вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИН ПЛЮС

ГЛЮКАГОН МИНУС

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС/GALVUS®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в случае двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндином или с инсулином в форме вилдаглиптин и любым другим компонентом препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимается внутрь, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформин, тиазолидиндином или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сопоставима с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии дополнительно назначаются другие гипогликемические препараты: метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндиона 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. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов: с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАт или АсАт > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5 x ВГН); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек, с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также и повторно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяется только в комбинации с инсулином. Беременность и период лактации. Достаточных данных по применению Галвуса 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 Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глиметазолом, метформин, амлодипином, дигоксин, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временной характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротической отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головноекружение. Иногда: головная боль, запор, головная боль, периферические отеки. В комбинации с метформин. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндином. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница, конъюнктивит. **Форма выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Применение для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

•NOVARTIS FARMA AG, ПРОИЗВЕДНО «NOVARTIS FARMA ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформин; у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде монотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг % (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг % (> 110 мкмоль/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дилатационный (при дисуре, рвоте), коллапс, тяжелые инфекционные заболевания, состояние гипоксии (шок, сепсис, легочные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с кетозом или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-е суток перед хирургическими операциями, радионуклидами, рентгеноконтрастными исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1800 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. У пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечается выраженность побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимается во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвуса Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформин в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применяемых вилдаглиптин или метформина, лечение Галвусом Мет следует начинать с начальной дозой, 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 % (> 135 мкмоль/л) для мужчин и $\geq 1,4$ мг % (> 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 назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормальную уровни глюкозы, только после определения КФ, для поддержания 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 выше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. Беременность и период лактации. В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптин в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызвал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптин в комбинации с метформин в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвуса Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных заболеваний, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптин и препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глиметазолом, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксин, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфарином), не установлено. Метформин. Установлено взаимное действие со скардуцином, пропранололом, фуросемидом, нифедипином, органическими катионами, препаратами, вызывающими спермициды, йодоконтрастными веществами, бета-2-симпатомиметиками, а также алкоголь, бисфосфонатами лактоацидоза). **Особые указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может замедлить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия, связанные с приемом вилдаглиптин. Часто: головноекружение, 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 В12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развившиеся на фоне приема метформина, разрешились после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: панкреатит, желтуха. **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. **Применение для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

•NOVARTIS FARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДНО «NOVARTIS FARMA ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ.



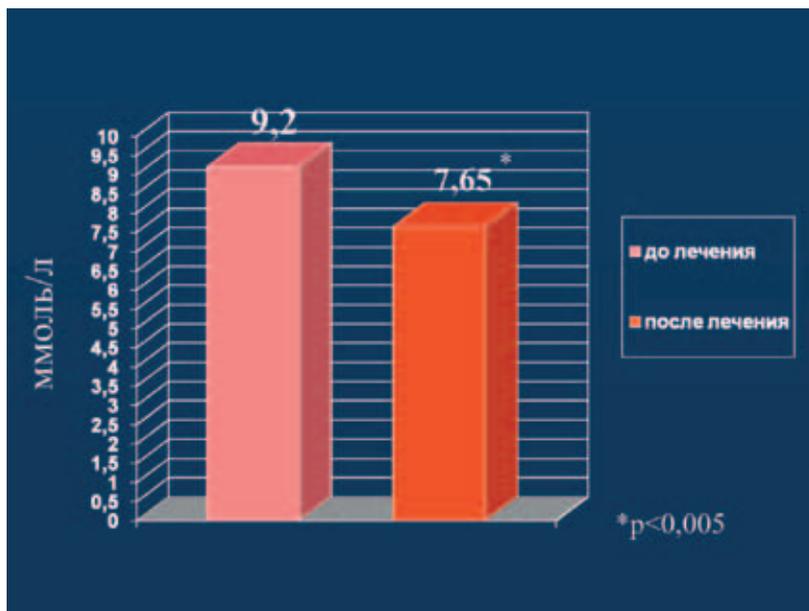


Рис. 5. Уровень постпрандиальной глюкозы на фоне 24-недельной терапии вилдаглиптином

■ в сравнении с плацебо терапия вилдаглиптином достоверно подавляла уровень глюкозагона в плазме крови через 2 ч после приема пищи (рис. 4). Все эти данные доказывают, что те же благоприятные эффекты вилдаглиптина на ГПП-1, уровни гликемии, функцию β -клеток и глюкогона, показанные у пациентов с СД типа 2, сохраняются и у пациентов с НТГ.

В отделе системных гипертензий РКНПК было проведено исследование, целью которого явилась оценка влияния высоко селективного ингибитора ДПП 4 на висцеральное ожирение, показатели углеводного, липидного обмена и суточный профиль АД у пациентов с МС, артериальной гипертензией I степени и НТГ.

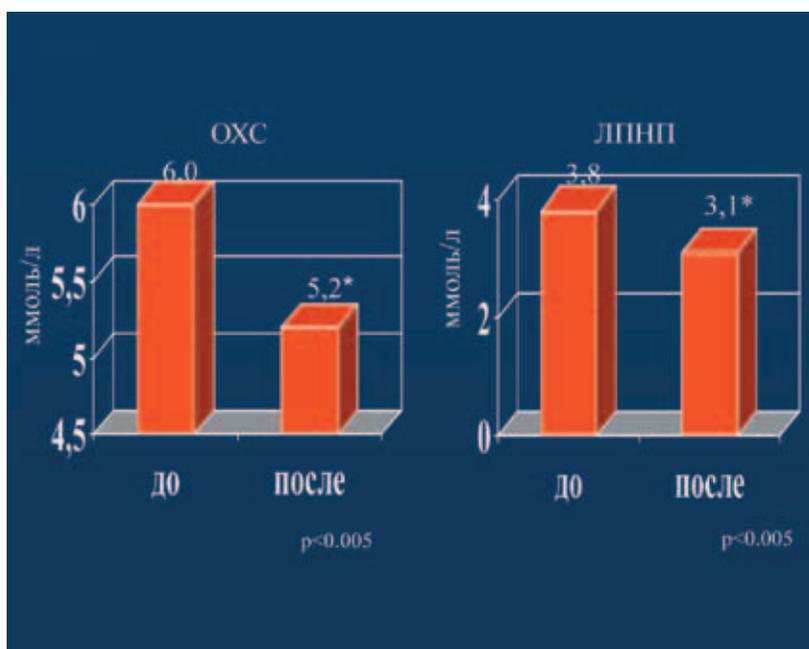


Рис. 6. Динамика уровня ОХС и ЛПНП на фоне 24-недельной терапии вилдаглиптином

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов с МС, АГ I степени и НТГ. После предварительного скрининга пациентам, включенным в исследование, был назначен вилдаглиптин 50 мг/сут в виде монотерапии. Следует отметить, что назначенная ранее антигипертензивная терапия не менялась. Соотношение мужчин и женщин в группе составило 8 и 12 соответственно. Средний возраст пациентов, принимавших вилдаглиптин, был $46,4 \pm 12,62$ лет.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, имело место ожирение по абдоминальному типу разной степени выраженности. Средняя масса тела составляла $98,12 \pm 18,5$ кг, ИМТ $33,1 \pm 4,25$ кг/м² и ОТ $110,9 \pm 12,17$ см. Клиническое САД у пациентов зафиксировано на уровне $136,0 \pm 9,27$ мм рт. ст., ДАД – $85,6 \pm 7,58$ мм рт. ст. У всех пациентов было выявлено нарушение толерантности к углеводам. У абсолютного большинства больных также отмечалась разной степени выраженности дислипидемия.

До начала исследования и через 24 недели терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле. Проводили биохимическое исследование венозной крови (общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкоза, мочевая кислота). Забор крови для лабораторных анализов производился из локтевой вены в период между 9 и 10 ч утра после 12-часового голодания. Содержание общего ХС и ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛПВП определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы DIASYS (Германия) на биохимическом автоанализаторе EXPRESS PLUS (CHIRON Diagnostics, Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л.



Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда и соавт.: $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$, где $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛПОНП}$ (193).

Контроль качества при выполнении исследований осуществляли с использованием контрольной сыворотки Precinorm L (Германия). Для определения уровня мочевой кислоты использовали наборы и стандартные образцы фирмы DIASYS на биохимическом анализаторе EXPREES PLUS (CHIRON Diagnostics, Великобритания).

Для оценки безопасности и побочных эффектов препаратов определяли активность АСТ, АЛТ, уровни общего билирубина, общего белка, креатинина на анализаторе EXPREES PLUS при использовании реактивов и контрольных сывороток фирмы DIASYS (Германия). Методика проведения перорального теста толерантности к глюкозе: пробы крови брали после 12-часового голодания из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 ч утра. После забора крови натощак больному давали выпить в течение 2–3 мин. 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды, после чего осуществлялось повторное взятие венозной крови через 2 ч после приема глюкозы. В период проведения теста исключалось курение, прием пищи и воды, физические нагрузки.

В исследование не включались пациенты с тяжелой АГ, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, хронической почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, СД типа 1 и 2, в период беременности и лактации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MedCalc, Statistika v.6. Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Сравнение частоты распространения признаков по группам проводили при помощи точного двусторонне-

го критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$ рассматривали как достоверный.

Результаты

На фоне 24 недельного лечения вилдаглиптином у пациентов было достигнуто значимое снижение массы тела с $98,12 \pm 18,5$ до $93,9 \pm 18,74$ кг ($p < 0,001$) (рис. 5). Окружность талии существенно уменьшилась с $110,9 \pm 12$ до $104,8 \pm 12,39$ см ($p < 0,001$). В результате проведенной терапии вилдаглиптином у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня постпрандиальной глюкозы с $9,19 \pm 0,99$ до $7,65 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рис. 6) и уровня глюкозы натощак с $6,1 \pm 0,28$ до $5,88 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,005$).

Также на фоне проводимой терапии существенно улучшились показатели липидного обмена. Так, уровень общего холестерина уменьшился с $5,96 \pm 0,75$ до $5,21 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$) за счет достоверного снижения уровня липопротеидов низкой плотности с $3,8 \pm 0,69$ до $3,14 \pm 0,97$ ммоль/л ($p < 0,005$). Показатели уровня липопротеидов высокой плотности и триглицеридов существенно не изменились.

По данным суточного мониторинга АД (СМАД) было зарегистрировано достоверно значимое снижение показателей систолического артериального давления и диастолического артериального давления в дневные часы: САД с $136,0 \pm 9,27$ до $121,4 \pm 7,29$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД с $85,6 \pm 7,58$ до $76,6 \pm 5,62$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В ночные часы САД снизилось со $128,2 \pm 8,31$ до $117,2 \pm 6,11$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД с $72,3 \pm 5,31$ до $68,4 \pm 5,13$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

В течение 24-недельной терапии вилдаглиптином по данным биохимических показателей и клинической картины эпизодов гипогликемии не наблюдалось.

Выводы

- На фоне приема вилдаглиптина у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе отмечается значимое снижение массы тела и окружности талии.

- Терапия вилдаглиптином у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе приводит к достоверному снижению как постпрандиального уровня глюкозы, так и глюкозы натощак.

- Терапия вилдаглиптином у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе сопровождалась хорошим антигипертензивным эффектом с достоверным снижением систолического и диастолического АД как в дневные, так и в ночные часы.

- В результате проводимой терапии у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе достоверно снизились показатели липидного обмена: общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. При этом уровень ТГ и липопротеидов высокой плотности значимо не менялся.

- На фоне лечения вилдаглиптином у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе эпизодов гипогликемии не зарегистрировано, при этом терапия вилдаглиптином сопровождалась хорошим профилем переносимости и безопасности.

- Таким образом, применение вилдаглиптина у больных с МС и НТГ продемонстрировало высокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие гипогликемических состояний на фоне терапии. Лечение вилдаглиптином приводило к достоверному улучшению показателей углеводного обмена, снижению как постпрандиального уровня глюкозы, так и гликемии натощак, при этом достоверно снижались уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Кроме того, терапия вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ сопровождалась достоверным снижением как систолического так и диастолического АД уже в первые 6 месяцев терапии. ☺

К.П. Иванов, Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., В.П. Масенко

Применение вилдаглиптина у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе

1. *Alberti K.G., Zimmet P.Z.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; V. 15 (7): 539–553.
2. *Mancia G., Bombelli M., Corrao G.* Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension.* 2007; 49: 40–47.
3. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. М: Медиа Медика, 2008. 319 с.
4. The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association. *Circulation* 1999; 100: 1132–1133.
5. *Мамедов М.Н.* Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; Т. 4(6), Ч. 1: 89–96.
6. *Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A. et al.* A diabetes outcome progression trial (ADOPT). N international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1737–43.
7. *Rosenstock J. et al.* Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2007; [Epub].

Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка, Ю.А. Пономарев, М.Ю. Кириллова, И.Е. Чазова

Прямой ингибитор ренина – алискирен: новые возможности антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме

1. *Bohm M., Thoenes M., Danchin W. et al.* Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens.* 2007; 25: 2317–2324.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и проф. 2008; Прил. 2.
3. ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension.* 2009; 27.
4. *O'Brien E., Barton J., Nussberger J. et al.* Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension.* 2007; 49: 276–284.
5. *Villami A., Chrysant S.G., Calhoun D. et al.* Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007; 25: 217–226.
6. *Littlejohn T.W. 3rd, Trenkwalder P., Hollanders G. et al.* Longterm safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 951–959.
7. *Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al.* AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
8. *Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. et al.* Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct rennin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530–537.
9. *Seed A., Gardner R., McMurray J. et al.* Neurohumoral effects of the new orally active inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2007; 9: 1120–1127.
10. *Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 1735–1743.
11. *Bramlage P., Pittrow D., Wittchen H.U. et al.* Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *AJH.* 2004; 17: 904–910.
12. *Sharma A.M., Wittchen H.U., Krause P. et al.* Physician and self reported prevalence of hypertension in primary care in Germany. *J Hypertens.* 2004; 22: 479–486.
13. *Prescott M.F., Boye S.W., Breton S. et al.* Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when added to hydrochlorothiazide treatment in patients with extreme obesity and hypertension. *J Hypertens.* 2009; 69: 833–84.
14. *Jordan J., Engely S., Boye S.W. et al.* Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007; 49: 1047–1055.
15. *Uresin Y., Taylor A.A., Kilo C. et al.* Aliskiren monotherapy lowers blood pressure more effectively than ramipril monotherapy in patients with diabetes and grade 2 hypertension: subgroup analysis of an 8-week, double-blind trial. *J Hypertens.* 2008; 26 (suppl 1).
16. *Masur K., Thevenod F., Zanker K.S. et al.* Diabetes and cancer: epidemiological evidence and molecular links. *Front Diabetes. Basel, Karger,* 2008; 19: 1–18.
17. *Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D. et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 245: 861–869.
18. *Persson F., Rossing P., Renhard H. et al.* Renoprotective effects of the direct renin inhibitor aliskiren, irbesartan and the combination in patients with type 2 diabetes, hypertension and albuminuria. Poster presentation at the American Diabetes Association meeting, San Francisco, USA, June 6–10 2008.
19. *Pitt B., McMurray J., Latini R. et al.* Abstract 2491: Neurohumoral Effects Of A New Oral Direct Renin Inhibitor In Stable Heart Failure: The Aliskiren Observation Of Heart Failure Treatment Study (ALOFT). *Circulation.* 2007; 116: II 549.