



Изменяя парадигмы лечения сахарного диабета 2 типа: от исследований к реальной клинической практике

Выработка тактики ведения больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач. Установлено, что улучшение гликемического контроля способствует уменьшению риска диабетических осложнений и, как следствие, затрат на лечение. Рассмотрению новых парадигм терапии СД 2 типа был посвящен сателлитный симпозиум компании «Такеда», состоявшийся в рамках III Всероссийского эндокринологического конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2 марта 2017 г.). Как отметил модератор мероприятия, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ, настало время оценить результаты многочисленных исследований и внедрить в реальную практику такие стратегии лечения, которые принесут пользу пациентам с СД. В рамках симпозиума были подведены итоги десятилетнего применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) в диабетологии, проанализирована возможность интенсификации терапии с помощью иДПП-4 алоглиптина.



Профессор
М. Эванс

Профессор госпиталя Ландау, член Королевской коллегии врачей, доктор медицины Марк ЭВАНС (Великобритания) представил современную парадигму лечения сахарного диабета (СД) 2 типа – преодоление клинической инерции. Такая тактика позволяет повысить эффек-

Преодоление шаблонов в управлении диабетом

тивность терапии и минимизировать расходы на лечение больных. Актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена не только быстро увеличивающейся распространенностью СД 2 типа, но и его тяжелыми осложнениями. Согласно данным статистического отчета США за 2014 г., у лиц с СД продолжительность более 20 лет частота госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в 1,8 раза выше, чем у лиц без диабета. Практически 50% пациентов с СД всех возрастов в 2011 г. стали получать лечение по поводу почечной недостаточности. 73 тыс. больных старше 20 лет перенесли нетравматическую ампутацию нижней конечности. 4,2 млн пациентов старше 40 лет страдают

диабетической ретинопатией. 71% пациентов старше 18 лет имеют неоптимальное артериальное давление (АД) ($\geq 140/90$ мм рт. ст.)¹. Приведенные данные свидетельствуют о клинической инерции не только в отношении контроля уровня глюкозы, но и в отношении лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты метаанализа 102 исследований показали, что СД приводит к двукратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых патологий, а продолжительность жизни 50-летних больных даже без сосудистой патологии в анамнезе в среднем на шесть лет короче, чем у их сверстников без диабета². Исследования по оценке наиболее значимых факторов риска разви-

¹ Национальный статистический отчет по сахарному диабету, 2014 // www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf.

² Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai S.R., Kaptoge S. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

тия ССЗ продемонстрировали, что контроль показателей АД, уровня липидов и глюкозы в совокупности приводит к уменьшению суммарного количества сердечно-сосудистых заболеваний³.

Тяжелым осложнением длительного и своевременно не корректируемого течения СД является хроническая почечная недостаточность (ХПН) вплоть до развития терминальной стадии. Затраты на ее лечение в Великобритании исчисляются 65 тыс. фунтов в год. Результаты расширенных исследований (ADVANCE-ON) с десятилетним наблюдением доказали, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% ассоциируется со снижением частоты случаев развития терминальной стадии ХПН на 46%⁴.

Причина недостаточной эффективности лечения больных СД – клиническая инерция. Так, исследование Datalink, проведенное в Великобритании в условиях реальной клинической практики (n = 81 573), выявило, что пациенты с уровнем HbA1c 8,7% находились на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), с уровнем HbA1c 9,1% – на терапии двумя ПССП, с уровнем HbA1c 9,7% – тремя ПССП. Медиана времени до интенсификации терапии при HbA1c > 7% составила от двух до семи лет и более⁵.

Клиническая инерция является общемировой тенденцией. Под ней понимается неспособность инициировать и усилить терапию в ситуации, когда это клинически целесообразно. Это может привес-

ти к отрицательным индивидуальным и экономическим последствиям. Для сравнения докладчик рассмотрел две клинические ситуации: «Возьмем двух мужчин, страдающих СД 2 типа и имеющих аналогичные показатели во всем параметрам, при этом у одного из них недостаточный контроль гликемии, у второго – хороший. Продолжительность жизни последнего будет больше на 20%, количество осложнений сократится на 60%, затраты на лечение – на 20%».

Среди причин отсрочки интенсификации лечения указывают риск гипогликемии, увеличение массы тела, сложные схемы лечения, недостаточную приверженность пациента лечению, повышенную потребность во врачах, ресурсах (время, деньги) и др. Безусловно, наиболее важным является страх гипогликемии – три четверти врачей и столько же пациентов отдали бы предпочтение более интенсивной терапии, если бы не риск развития такого состояния.

Кроме того, гипогликемия патофизиологически связана со многими механизмами, которые обуславливают развитие сердечно-сосудистых осложнений (дисфункция эндотелия, воспаление, нарушение свертывания крови, реакция симпатoadренальной системы)⁶. Так, метаанализ шести исследований с участием более 900 тыс. больных СД 2 типа с периодом наблюдения от одного года до шести лет продемонстрировал, что тяжелая гипогликемия ассоциируется с повышенным риском развития

сердечно-сосудистых заболеваний.

«Следовательно, гипогликемия – это не только барьер для соблюдения пациентами схемы лечения, в том числе при ее интенсификации, но и проблема конечных клинических точек», – подчеркнул выступающий.

Именно поэтому необходима разработка новых стратегий терапии для достижения адекватного гликемического контроля с минимальным количеством побочных эффектов.

Идеальная фармакотерапия должна сочетать эффективность с устойчивостью действия, воздействовать на звенья патогенеза, минимизировать риски развития гипогликемии, увеличения массы тела, обладать хорошей переносимостью и быть удобной в применении.

Установлено, что причиной развития СД 2 типа являются патофизиологические дефекты. До недавнего времени их насчитывалось восемь, так называемый угрожающий октет: дисфункция альфа- и бета-клеток поджелудочной железы, снижение поглощения глюкозы мышцами, увеличение продукции глюкозы печенью и реабсорбции глюкозы почками, усиление липолиза жировой ткани, дисфункция нейромедиаторов головного мозга, дефицит инкретин/резистентность в желудочно-кишечном тракте (рис. 1)^{7,8}. В настоящее время рассматривают уже 11 патофизиологических дефектов.

Все эти нарушения приводят к повышению уровня глюкозы в крови.

Эндокринология

³ Nichols G.A., Joshua-Gotlib S., Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: an observational cohort study // J. Gen. Intern. Med. 2013. Vol. 28. № 5. P. 691–697.

⁴ Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

⁵ Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.

⁶ Frier B.M., Scherthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S132–S137.

⁷ DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

⁸ Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 2. P. 136–142.

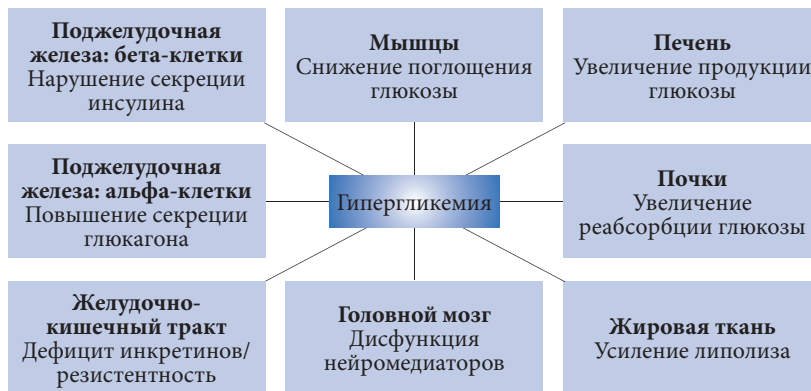


Рис. 1. Патофизиологические дефекты, лежащие в основе развития СД 2 типа

Большую часть патофизиологических проблем можно решить с помощью продления действия эндогенного глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), предотвращая быстрый распад ГПП-1 путем ингибирования ферментативной активности дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Может ли это привести к преимуществам в клинической практике?

В двухлетнем многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании эффективности ингибиторов ДПП-4 (идПП-4) алоглиптина и препарата сульфонилмочевины (ПСМ) глипизид при их комбинации с метформином установлено, что у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий и увеличения массы тела, чем добавление глипизид⁹.

Продemonстрированная в исследованиях эффективность алоглиптина может быть значительно выше в клинической практике, устойчивость результатов терапии – потенциально более значимой. В связи с этим, безусловно, будут представлять особый интерес результаты начатого в 2013 г. в США крупного проспективного исследования Grade, целью которого стало сравнение в долгосрочной перспективе эффективности основных сахароснижающих препаратов – идПП-4, ПСМ, агонистов рецепторов ГПП-1 (АР ГПП-1), базального инсулина – при назначении в комбинации с метформином. Результаты данного исследования позволят оценить преимущества и недостатки сахароснижающих средств, в том числе с позиции устойчивости их сахароснижающего действия. Превосходство идПП-4 перед ПСМ заключается прежде всего в их нейтральном воздействии

на массу тела и низком риске гипогликемий. Указанные эффекты, а также хорошая переносимость и удобство применения улучшают приверженность пациентов лечению, что в долгосрочной перспективе обуславливает и фармакоэкономическое преимущество. Эффективность и безопасность применения алоглиптина по сравнению с эффективностью и безопасностью применения плацебо при добавлении к ПСМ, метформину, пиоглитазону и инсулину изучалась в ряде исследований.

На основании полученных результатов был сделан вывод: на фоне терапии алоглиптином в сочетании с другими сахароснижающими препаратами отмечается низкая частота эпизодов гипогликемии. Она сопоставима с частотой гипогликемий при приеме плацебо. Добавление алоглиптина 25 мг к ПСМ, метформину, пиоглитазону и инсулину или к двойной комбинации инсулина и пиоглитазона сопровождалось снижением уровня HbA1c на 0,5–0,9%^{10–14}.

Для оценки эффективности идПП-4 (алоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) в лечении пациентов с неконтролируемым СД 2 типа было выбрано более 6 тыс. статей, только 163 из них соответствовали критериям включения в метаанализ и 85 публикаций о 63 рандомизированных клинических исследованиях содержали достаточные данные для метаанализа. Сравнение разных видов терапии идПП-4 в ком-

⁹ Del Prato S., Fleck P., Wilson C., Chaudhari P. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 6. P. 623–627.

¹⁰ Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹¹ Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.

¹² Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.

¹³ Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.

¹⁴ Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

бинации с метформином продемонстрировало сопоставимую их эффективность и безопасность. В частности, на фоне применения алоглиптина уровень HbA1c уменьшился на 0,68%, линаглиптина – на 0,57%, саксаглиптина – на 0,61%, ситаглиптина – на 0,64%, вилдаглиптина – на 0,59%¹⁵.

Данные исследований позволили сделать вывод, что алоглиптин обеспечивает аналогичное снижение значений HbA1c у пациентов как старше, так и моложе 65 лет.

Оценка профиля эффективности и безопасности сахароснижающей терапии очень важна у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с наличием у них большого количества сопутствующих патологий, в том числе ХПН. Так, японские исследователи установили, что у более 60% больных СД 2 типа старше 70 лет, страдающих ХПН, на фоне применения ПСМ и даже инсулина повышается частота гипогликемий, требующих госпитализации¹⁶.

Риск развития гипогликемии у больных СД 2 типа с заболеваниями почек ограничивает терапевтические возможности. Для таких пациентов наиболее предпочтительными считаются экзогенный инсулин и иДПП-4. Одно из ключевых преимуществ последних – низкий риск развития гипогликемических состояний¹⁷.

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) существенно ужесточило требования к одобрению гипогликемических средств. Причиной стали данные метаанализа, опубликованные в 2007 г. При проведении

работы была выявлена ассоциация между применением розиглитазона и повышением риска сердечно-сосудистой смерти. В связи с этим FDA рекомендовало проводить оценку сердечно-сосудистой безопасности зарегистрированных и разрабатываемых гипогликемических препаратов на основании широкомасштабных исследований фаз II и III с учетом верхней границы двустороннего 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для расчета относительного риска (ОР). Достижение верхней границы < 1,3 (общее соотношение риска и пользы) является достаточным основанием, чтобы одобрить препарат для применения.

В настоящее время завершены три крупных исследования по оценке влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы: саксаглиптина (SAVOR-TIMI), алоглиптина (EXAMINE) и ситаглиптина (TECOS). Исследование EXAMINE отличалось от других исследований составом участников. Это были пациенты, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до включения в исследование.

В качестве первичной конечной точки (MACE) в исследованиях выбрана частота крупных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт). Все три исследования достигли своих первичных конечных точек, продемонстрировав безопасность иДПП-4 у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе¹⁸.

Вторичная конечная точка – частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН).

В исследовании SAVOR-TIMI терапия саксаглиптином ассоциировалась с небольшим, но достоверно значимым повышением частоты госпитализаций по сравнению с приемом плацебо (3,5 против 2,8% (ОР 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51), $p = 0,007$). Исследование TECOS не выявило увеличения частоты госпитализаций (ОР 0,98 (95% ДИ 0,89–1,08)).

В исследовании EXAMINE независимо от статуса пациента (с СН или без СН) был продемонстрирован сходный с плацебо профиль безопасности алоглиптина как в отношении первичной конечной точки, так и вторичной¹⁹. Согласно данным post-hoc анализа, прием алоглиптина не приводит к повышению частоты смерти и госпитализаций по поводу СН у пациентов с СН (ОР 0,90 (95% ДИ 0,70–1,17)) (рис. 2).

Сходная тенденция отмечалась при приеме алоглиптина пациентами с СД 2 типа без СН в анамнезе (ОР 1,14 (95% ДИ 0,85–1,54)) (рис. 3).

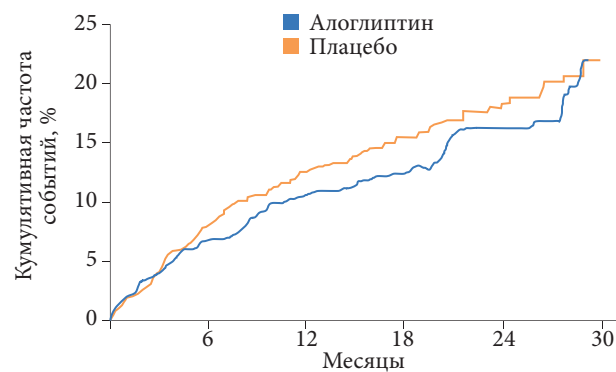


Рис. 2. Частота смертей и госпитализаций по поводу СН в группе пациентов с диагностированной СН на момент начала исследования

¹⁵ Craddy P, Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison // *Diabetes Ther.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–41.

¹⁶ Haneda M., Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 2. P. 338–341.

¹⁷ Russo E., Penno G., Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 161–170.

¹⁸ 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.

¹⁹ Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

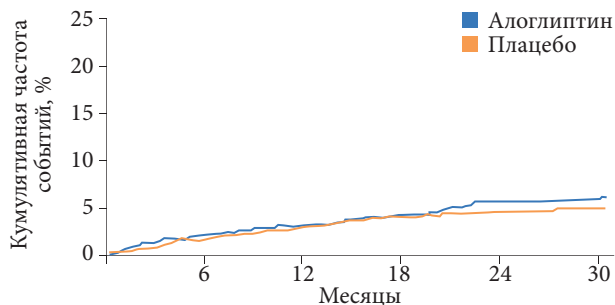


Рис. 3. Частота смертей и госпитализаций по поводу СН в группе пациентов, у которых СН не диагностирована на момент начала исследования

Отсутствие разницы между группами алоглиптина и плацебо по комбинированной точке сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН отмечалось и по всем квартилям BNP. Таким образом, результаты исследования EXAMINE продемонстрировали, что прием алоглиптина по сравнению с приемом плацебо не приводит к повышению риска

серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа из группы высокого сердечно-сосудистого риска (11,3 против 11,8% (ОР 0,96, верхняя граница ДИ 1,16)). Не было выявлено различий и в отношении риска наступления вторичной комбинированной конечной точки МАСЕ. Терапия алоглиптином не ассоциировалась с увеличением риска смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания и любых других причин, а также количества случаев развития СН или ухудшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СН в анамнезе. Важно и то, что эффективность иДПП-4 в комбинации с метформином у больных СД 2 типа в реальной клинической практике аналогична эффективности, продемонстрированной в клинических исследованиях. Профессор М. Эванс констатировал, что по алоглиптину собра-

на большая доказательная база. В программе клинических исследований по оценке эффективности и безопасности алоглиптина при добавлении к разным ПССП участвовало порядка 14 800 пациентов, включая пожилых лиц и лиц с нарушением функции почек. Терапию алоглиптином получили 2257 пациентов старше 65 лет и 386 пациентов старше 75 лет; 5447 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести, 1290 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и 82 пациента с ХПН тяжелой степени или заболеванием на терминальной стадии. Алоглиптин – единственный из иДПП-4 с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью у больных СД 2 типа из группы очень высокого риска и у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром^{18, 20}, – подчеркнул докладчик в заключение.



Профессор, д.м.н. Г.Р. Галстян

Декада ингибиторов ДПП-4: какие результаты мы получили

Уже более одной декады иДПП-4 используются в мировой диабетологической практике. Свое выступление заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения

диабетической стопы Эндокринологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН начал с краткого экскурса в историю их создания. Впервые ДПП-4 была описана в 1966 г. К началу 1990-х гг. получены сведения о ее кинетических свойствах и специфичности. Незадолго до этого ГПП-1 признан самым сильным инкретиновым гормоном человека, а спустя несколько лет выявлена роль ДПП-4 в метаболизме ГПП-1. Позже были опубликованы работы, иллюстрирующие, что инфузия нативного ГПП-1 практически нормализу-

ет гликемию у пациентов с СД 2 типа на ранней стадии. Эти данные послужили обоснованием ингибирования ДПП-4 с целью повышения концентрации инкретиннов и улучшения контроля гликемии. В 1998 г. разработаны первые иДПП-4, в 2000 г. – проведены клинические исследования препаратов этой группы. Их результаты способствовали внедрению иДПП-4 в клиническую практику. Таким образом, иДПП-4 стали первыми ПССП, созданными на проспективной основе²¹⁻²⁹. Целесообразность использования инкретин-направленной терапии обусловлена ее способностью вли-

²⁰ 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.

²¹ La Barre J., Still E.U. Studies on the physiology of secretin // Am. J. Physiol. 1930. Vol. 91. P. 649–653.

²² McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965. Vol. 25. № 10. P. 1317–1324.

²³ Unger R.H., Eisentraut A.M. Entero-insular axis // Arch. Intern. Med. 1969. Vol. 123. № 3. P. 261–266.

²⁴ Kreymann B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man // Lancet. 1987. Vol. 2. № 8571. P. 1300–1304.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ять на одно из звеньев патогенеза СД – дисфункцию бета-клеток. Установлено, что ГПП-1, обеспечивая разными механизмами глюкозорегулирующую, метаболическую функцию, в то же время влияет на хроническую дисфункцию бета-клеток за счет усиления биосинтеза инсулина³⁰. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что АР ГПП-1 и иДПП-4 способны снизить активность апоптоза бета-клеток. В связи с этим выдвинуто предположение, что их использование предотвратит прогрессирование заболевания.

На сегодняшний день описано уже 11 звеньев патогенеза СД 2 типа. В центре внимания – снижение функции бета-клеток, которое заключается не только в снижении секреции инсулина, но и в дефекте секреции альфа-клеток, повышенной продукции глюкагона.

Инкретин-направленная терапия влияет на большинство звеньев патогенеза: в семи из них определенная роль отводится именно инкретинам. Если к такому лечению добавить метформин, воздействие будет оказываться уже на десять патогенетических звеньев³¹.

Комбинация иДПП-4 с метформином характеризуется синергизмом действия в отношении уровня ГПП-1³². Применение метформина может привести к увеличению продукции ГПП-1 L-клетками. Одна-

ко, поскольку пептидазы находятся в непосредственной близости от места продукции ГПП-1 и подвергаются деградации, указанное действие при использовании метформина в виде монотерапии практически не проявляется. При добавлении иДПП-4 к метформину секреция ГПП-1 повышается, активность гормона увеличивается. При монотерапии иДПП-4 концентрация активной фракции ГПП-1 ниже, чем при его использовании в сочетании с метформином.

Синергизм действия двух препаратов позволяет рассчитывать на больший сахароснижающий потенциал. Поскольку метформин и иДПП-4 характеризуются низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела, их преимущественно в отношении гликемического контроля не сопряжены с ухудшением прогноза в отношении этих двух показателей.

В настоящее время зарегистрировано девять препаратов класса иДПП-4, однако только пять из них – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин – назначаются активно. Ингибиторы ДПП-4 различаются по своей химической структуре, метаболизму, экскреции, периоду полувыведения, что предопределяет дозу и кратность приема (таблица)³³, но не эффективность и безопасность.

В отношении последних показателей существенных различий между сахароснижающими препаратами данного класса не наблюдается.

По словам профессора Г.Р. Галстяна, сегодня иДПП-4 и ПСМ являются конкурирующими группами. Проведенный метаанализ подтвердил, что по динамике снижения HbA1c, достижению его целевых значений иДПП-4 и ПСМ демонстрируют паритетные результаты, однако по риску увеличения массы тела и частоте гипогликемий показатель терапии ПСМ выше в два и пять раз соответственно³⁴.

Первым долгосрочным исследованием, в котором сравнивались эффективность и безопасность иДПП-4 и ПСМ в комбинации с метформином, стало двухлетнее рандомизированное двойное слепое исследование ENDURE. Оно доказало преимущество иДПП-4 перед ПСМ. Пациенты были рандомизированы на три группы: алоглиптин 12,5 мг/сут (n = 880), алоглиптин 25 мг/сут (n = 885), глипизид 5–20 мг (n = 874).

К 104-й неделе снижение уровня HbA1c в группе глипизиды составило 0,59%. В группах алоглиптина 12,5 и 25 мг – -0,68 и -0,72% соответственно (рис. 4).

Кроме того, терапия алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг сопровождалась более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак

²⁵ Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1 // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 1992. Vol. 89. № 18. P. 8641–8645.

²⁶ Nauck M.A., Kleine N., Orskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // Diabetologia. 1993. Vol. 36. № 8. P. 741–744.

²⁷ Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 3. P. 952–957.

²⁸ Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // Diabetes. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.

²⁹ Hopsu-Havu V.K., Glenner G.G. A new dipeptide naphthylamide hydrolyzing glycyL-prolyl-beta-naphthylamide // Histochemie. 1966. Vol. 7. № 3. P. 197–201.

³⁰ Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 10. P. 2929–2940.

³¹ Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer // Diabetologia. 2011. Vol. 54. № 2. P. 219–222.

³² D'Alessio D.A., Denney A.M., Hermiller L.M. et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 1. P. 81–88.

³³ Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.

³⁴ Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes // JAMA. 2010. Vol. 303. № 14. P. 1410–1418.



Таблица. Фармакологические свойства иДПП-4

| Ингибиторы ДПП-4 | Химическая структура | Метаболизм | Выведение | T _{1/2} , ч | Доза, мг |
|------------------|--------------------------------------|---|---|--|------------------------|
| Ситаглиптин | В основе структура бета-аминокислоты | Метаболизируется незначительная часть препарата | Почки (~ 80% в неизменном виде) | 8–24 | 100 (один раз в сутки) |
| Вилдаглиптин | Цианопирролидин | Гидролизуется с образованием неактивных метаболитов (P450-независимый метаболизм) | Почки (22% в неизменном виде, 55% в виде метаболитов) | 11/2–41/2 | 50 (два раза в сутки) |
| Саксаглиптин | Цианопирролидин | Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (через P450 3A4/5) | Почки (12–29% в неизменном виде, 21–52% в виде метаболитов) | 2–4 (для исходного) 3–7 (для метаболитов) | 5 (один раз в сутки) |
| Линаглиптин | В основе структура ксантина | Метаболизируется незначительная часть препарата | Кишечник (> 70% в неизменном виде) Почки < 6% | 10–40 | 5 (один раз в сутки) |
| Алоглиптин | Модифицированный пиримидиндион | Метаболизируется незначительная часть препарата | Почки (> 70% в неизменном виде) | 12–21 | 25 (один раз в сутки) |

по сравнению с терапией глипизидом, достигнутый результат сохранялся на протяжении двух лет³⁵. Большинство пациентов группы глипизиды оказались на минимальной или средней дозе препарата. Почему при утрате гликемического контроля исследователи не увеличивали дозу препарата? Ответ прост: они старались избежать повышения частоты гипогликемических эпизодов. Последние отмечались у 23,2%

пациентов, принимавших глипизид (против 2,5 и 1,4% пациентов, принимавших алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг соответственно) (рис. 5). Фактически исследователи были ограничены в возможности интенсифицировать терапию, чтобы не спровоцировать развитие гипогликемических состояний. Далее профессор Г.Р. Галстян проанализировал результаты исследований EXAMINE¹⁸, SAVOR-TIMI³⁶

и TECOS³⁷. Выступающий отметил, что существуют определенные сложности в попытке их сравнить. Прежде всего потому, что различаются характеристики включенных в них больных: в исследовании EXAMINE участвовали пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда за 15–90 дней до рандомизации; в исследовании SAVOR-TIMI – пациенты с ССЗ или факторами риска их развития; в исследовании TECOS – пациенты, страдающие ССЗ. Следовательно, в исследовании EXAMINE приняли участие самые тяжелые с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых событий пациенты. Еще одним важным аспектом, по мнению профессора Г.Р. Галстяна, является различие верхних границ исходного уровня HbA1c – 11,0% (EXAMINE), 12,0% (SAVOR-TIMI) и 8,0% (TECOS).

Во всех трех исследованиях по основным конечным точкам были достигнуты паритетные результа-

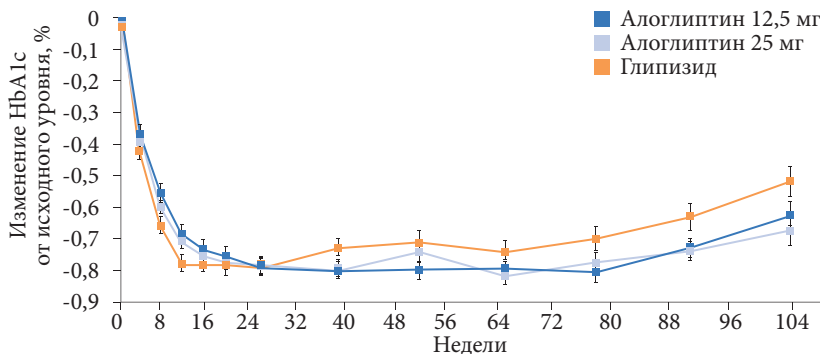


Рис. 4. Эффективность и устойчивость результатов терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом

³⁵ Del Prato S., Camisasca R., Wilson C. et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin // 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2013. Poster 66-LB. P. LB18.

³⁶ Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.

³⁷ Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ты, которые подтвердили общую сердечно-сосудистую безопасность иДПП-4. Однако они не дали окончательного ответа на вопрос – можно ли рассчитывать на плейотропные эффекты такой терапии?

Именно поэтому большой интерес представляют данные ряда регистров больных СД, в частности шведского. В популяционном шведском исследовании анализировались истории болезней 52 760 пациентов с СД 2 типа, которым назначались ПСМ и метформин или иДПП-4 и метформин в период с 2006 по 2013 г.³⁸ Более высокая частота гипогликемий отмечена в группе ПСМ и метформина. Согласно оценке исходов заболевания среди пациентов, получавших ПСМ и метформин, чаще фиксировались фатальные и нефатальные события, хотя это были больные без ССЗ в анамнезе.

Данные наблюдательного исследования с участием 127 555 пациентов с СД 2 типа, опубликованные в Европейском кардиологическом журнале (*European Heart Journal*) и основанные на оценке сердечно-сосудистой безопасности терапии разными классами сахароснижающих препаратов, показали, что терапия иДПП-4 не ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по причине СН, по крайней мере по сравнению с ПСМ³⁹.

Результаты метаанализа крупных рандомизированных исследований также продемонстрировали нейтральный эффект иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы при СД 2 типа⁴⁰.

«Сегодня особый интерес вызывает сравнение двух классов препаратов – иДПП-4 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – в лечении сахарного диабета и предупреждении его осложнений», – отметил выступающий. Для назначения иДПП-4 лучшими кандидатами считаются лица пожилого возраста, лица с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку препараты указанной группы не имеют ограничений в применении по скорости клубочковой фильтрации (СКФ)⁴¹. При этом с осторожностью следует назначать иДПП-4 больным, имеющим в анамнезе панкреатит. Ингибиторы НГЛТ-2 лучше назначать пациентам с СН, ожирением. В то же время их не следует рекомендовать лицам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, риском развития кетоацидоза, пациентам старшей возрастной группы⁴².

«Речь идет не о конкуренции этих двух классов препаратов, а о расширении терапевтических возможностей. В ряде случаев можно рассматривать целесообразность комбинированного их назначе-

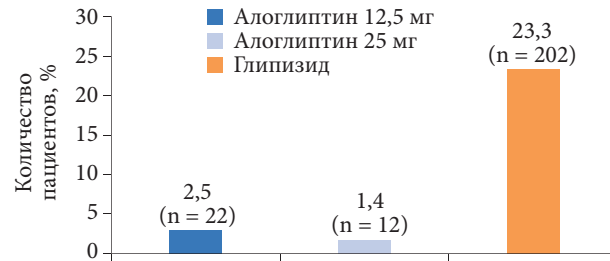


Рис. 5. Частота гипогликемий на фоне терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом

ния», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Особая категория больных – лица пожилого и старшего возраста. Возраст считается одним из драйверов развития СД 2 типа. Во многих странах Европы и США рост числа больных СД 2 типа старшего возраста за последние 10–20 лет обусловлен значительным снижением сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них⁴³. В российской когорте больных СД 2 типа представительство пациентов старшего и пожилого возраста также велико⁴⁴.

Возраст также считается одним из факторов риска развития гипогликемических состояний. Данные исследования ACCORD свидетельствуют, что у больных старше 65 лет один год жизни ассоциируется с увеличением риска тяжелых гипогликемий на 5%⁴⁵. Именно в этой когорте смертность была наиболее высокой. Она была связана с тяжелыми гипогликемиями⁴⁶.

³⁸ Eriksson J.W., Bodegard J., Nathanson D. et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 117. P. 39–47.

³⁹ Fadini G.P., Avogaro A., Degli Esposti L. et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database // *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 36. № 36. P. 2454–2462.

⁴⁰ Savarese G., Perrone-Filardi P., D'Amore C. et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 181. P. 239–244.

⁴¹ Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes // *Clin. Pharmacokinet.* 2015. Vol. 54. № 1. P. 1–21.

⁴² Scheen A.J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // *Clin. Pharmacokinet.* 2015. Vol. 54. № 7. P. 691–708.

⁴³ Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 18. P. 1720–1732.

⁴⁴ Программа клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ // aston-group.org/aston-clinical/klinicheskie-registriyi-pacientov/saxarnyj-diabet.html.

⁴⁵ Greco D., Pisciotto M., Gambina F., Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010. Vol. 118. № 4. P. 215–219.

⁴⁶ Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M. et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID b4909.

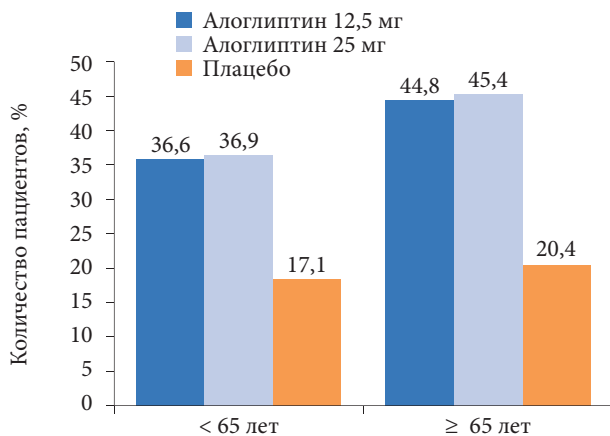


Рис. 6. Достижение целевого уровня HbA1c ≤ 7,0% у пациентов в возрасте ≥ 65 лет на фоне терапии иДПП-4

В данной группе больных часто отмечается нарушение функции почек⁴⁷.

У лиц с СД риск развития деменции значительно выше, чем у лиц без СД⁴⁸.

Назначение таким пациентам терапии, способной увеличить риск гипогликемий, может привести к ухудшению их состояния и приверженности лечению.

Исследования, касающиеся возрастной категории пациентов старше 65 лет, проведены в отношении всех иДПП-4. Сравнительный анализ шести рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по алоглиптину в дозах 12,5 и 25 мг с участием 2366 больных СД 2 типа продемонстрировал преимущество терапии иДПП-4 у пациентов старше 65 лет (рис. 6). Целевого уровня HbA1c ≤ 7,0% в группах алоглиптина 12,5 и 25 мг достигло большее количество па-

циентов старше 65 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста (44,8 и 45,4% против 36,6 и 36,9% соответственно)⁴⁹.

В 52-недельном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании эффективности и безопасности алоглиптина по сравнению с глипизидом у пациентов 65 лет и старше была отмечена сопоставимая эффективность обоих режимов терапии. В то же время показано преимущество алоглиптина в отношении безопасности. Так, частота развития гипогликемии при приеме алоглиптина составила 5,4% случаев, глипизида – 26%⁵⁰.

Еще одно преимущество инкретин-направленной терапии – влияние на риск переломов. Известно, что у лиц с СД риск переломов выше, чем у лиц без СД. Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение иДПП-4 уменьшает риск периферических переломов^{51,52}.

Результаты многочисленных исследований, десятилетний опыт

успешного применения иДПП-4 способствовали тому, что сегодня препараты данного класса представлены и в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), и Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Примечательно, что эксперты РАЭ еще в 2011 г. рассмотрели возможность монотерапии иДПП-4 в дебюте заболевания у пациентов с HbA1c ≤ 7% в тех случаях, когда назначение метформина противопоказано, и комбинированной стартовой терапии в случае, если уровень HbA1c > 7,6%⁵³.

«Ингибиторы ДПП-4 – это востребованный класс сахароснижающих препаратов, оказывающих влияние на патогенез заболевания и обладающих солидной доказательной базой в отношении сердечно-сосудистой и общей безопасности», – констатировал профессор Г.Р. Галстян.

Заключение

Подводя итоги выступлений, профессор А.С. Аметов отметил, что десятилетие использования иДПП-4 – это целая эра инкретин-направленной терапии в диабетологии. Препараты, основанные на инкретиновом эффекте, помогают решать большую часть патофизиологических проблем, лежащих в основе развития СД. Ингибиторы ДПП-4

позволяют поддерживать физиологические концентрации глюкозы в крови, обладают устойчивым сахароснижающим действием, характеризуются низким риском развития гипогликемии. На фоне их приема не отмечается увеличения массы тела и риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, препараты данного класса хорошо переносятся. ☺

⁴⁷ Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // JAMA. 2007. Vol. 298. № 17. P. 2038–2047.

⁴⁸ Behl C. Berlin Institut. 2011 // www.berlin-institut.org/online-handbookdemography/population-dynamics/alzheimers-relateddementia.html. Accessed 09/12/14.

⁴⁹ Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R. et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies // J. Am. Geriatr. Soc. 2009. Vol. 57. № 11. P. 2011–2019.

⁵⁰ Rosenstock J., Wilson C., Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 10. P. 906–914.

⁵¹ Monami M., Dicembrini I., Antenore A., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 11. P. 2474–2476.

⁵² Grey A. Diabetes medications and bone // Curr. Osteoporos. Rep. 2015. Vol. 13. № 1. P. 35–40.

⁵³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 95–106.

Випидия

АЛОГЛИПТИН



Реклама

Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный¹⁻³ ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром⁴
- Уникальный¹⁻³ ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля⁵

1. Kodimuthali A. et al. Beilstein J Org Chem. 2010;6:71. 2. Baetta R., Corsini A. Drugs. 2011;71(11):1441-1467. 3. По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2016). 4. White W.B. et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335. 5. Del Prato S. et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1239-1246.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. Рег. номер: ЛП-002644 от 08.10.2014. МНН: алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии; или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину; или в качестве трёхкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном

и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжёлая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной

области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: апрель 2017

000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru

