№4 август 2010

Эффективная моно- и комбинированная терапия сахарного диабета типа 2 с помощью вилдаглиптина

А.М. МРКТУМЯН

д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

Диабет, по определению ООН, представляет угрозу жизни человечеству, а в мире число лиц, страдающих от этого недуга, достигло 285 млн человек, что позволяет отнести заболевание к «неинфекционной эпидемии». Медико-социальная значимость СД определяется его тяжелыми сосудистыми и неврологическими осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности, сокращением продолжительности жизни и ухудшением качества жизни (4, 19, 23). У больных СД типа 2 риск возникновения инсульта повышен в 2-3 раза, хронической почечной недостаточности в 15-20 раз, слепоты в 10-20 раз (8, 12, 14), а риск развития хронической сердечной недостаточности у больных СД типа 2 в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета (17). Наличие СД типа 2 увеличивает в 2-5 раз риск развития ишемической болезни сердца и в 3 раза риск сердечно-сосудистой смертности относительно общей популяции (15, 18, 20). Почти 40% операций по коронарной реваскуляризации производится лицам с нарушением углеводного обмена той или иной степени, требующих больших затрат здравоохранения.

Основные патогенетические нарушения при СД 2 включают отсутствие первой фазы секреции инсулина при внутривенном либо пероральном введении глюкозы. Кроме того, у больных СД 2 наблюдается снижение реакции β-клеток в ответ на другие секретогоги (аргинин, секретин и т.д.), подавление пульсирующего характера секреции инсулина, уменьшение максимальных секреторных резервов, гиперпродукция проинсулина. По сути, при сахарном диабете типа 2 секреция инсулина недостаточна по отношению к нарастающей гипергликемии. Наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем возникает после приема пищи (выпадение ранней фазы секреции инсулина). На сегодняшний день уточнены далеко не все механизмы указанных нарушений. Предположительно, главенствующую роль в развитии функциональных и структурных изменений β-клеток играют возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо-, глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов (1, 7, 10, 22, 24). Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию заключается в снижении продукции глюкозы. Инсулинорезистентность печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активизацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Длительное время инсулинорезистентность компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией, пока не произойдет истощение железы, приводящее к гипергликемии натощак. При СД типа 2 наблюдается повышенная продукция эндогенной глюкозы печенью, обусловленная, с одной стороны, инсулинорезистентностью, а с другой – парадоксальным повышением секреции глюкагона, несмотря на пищевую нагрузку. Именно этим обусловлена утренняя гипергликемия натощак, а не погрешностями в диете. Отражением несоблюдения диетического режима является постпрандиальная гипергликемия, имеющая тесную корреляцию с сердечно-сосудистой смертностью.

Традиционный подход к лечению СД типа 2 включает низкокалорийное питание, физические нагрузки, поведенческую и фармакотерапию, обучение больных, а также профилактику и лечение осложнений (4, 8, 21). Большим препятствием к достижению компенсации углеводного обмена является избыточная масса тела или ожирение, наблюдающееся практически у всех больных сахарным диабетом типа 2. Те же 12-15% лиц с нормальной массой тела, но при установлении диагноза с клиникой СД 2, на самом деле представляют собой LADA (медленно прогрессирующий СД типа 1 у взрослых), что было блестяще доказано в исследовании UKPDS на основании выявления антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD).

Современные рекомендации по лечению СД типа 2 построены на принципах низкокалорийного питания с исключением легкоусвояемых углеводов, снижении потребления холестерина (менее

300 мг в день), регулярных физических нагрузок. Четко установлена способность регулярных физических упражнений снижать риск осложнений сахарного диабета путем повышения чувствительности к инсулину (5). Однако нефармакологические методы лечения СД типа 2 обеспечивают достижение и поддержание целевых показателей гликемии, в течение 1 года после установления диагноза, не более чем у 5-10% пациентов (8, 19). Фармакотерапия СД 2 должна воздействовать на основные патофизиологические нарушения, присущие СД 2: дисфункция β-клеток и инсулинорезистентность (12, 16). Традиционные препараты, применяемые в терапии СД типа 2, связаны с определенными барьерами и побочными явлениями, которые осложняют и ограничивают возможности достижения контроля и комплаентность терапии. К ним относятся повышенный риск гипогликемии, увеличение массы тела, диспепсия, отеки, неудовлетворительный контроль постпрандиальных показателей гликемии. С учетом этого, большие надежды у клиницистов возлагаются на разработанные в последние годы принципиально новые сахароснижающие средства, механизм действия которых тесно связан с эффектами инкретинов.

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов, который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ (рисунок 1).

Двумя самыми важными гормонами-инкретинами являются:

- глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид;
- глюкагон подобный пептид (ГПП-1).

Инсулинотропный эффект ГИП, циркулирующего в несниженных концентрациях, значительно снижается; в частности, часто наблюдается полная утрата нормального индуцированного ГИП потенциирования секреции инсулина второй фазы. Бета-клетки у пациентов с СД 2 типа крайне нечувствительны к ГИП. Экспрессия ГИП рецептора, по-видимому, остается нормальной, и дефект, по всей вероятности, заключается во внутриклеточных сигнальных путях, идущих от рецептора. И наоборот, введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов с СД 2 типа.

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия с ГПП-1 рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включающих поджелудочную железу, желудок, тонкий кишечник, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце. Их функции во многих из этих тканей остаются до конца неизученными. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса. Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β-клетки. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина.

Показано, что инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается.

Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развития выраженной гипогликемии. Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β-клеток в ответ на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить способность β-клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности.

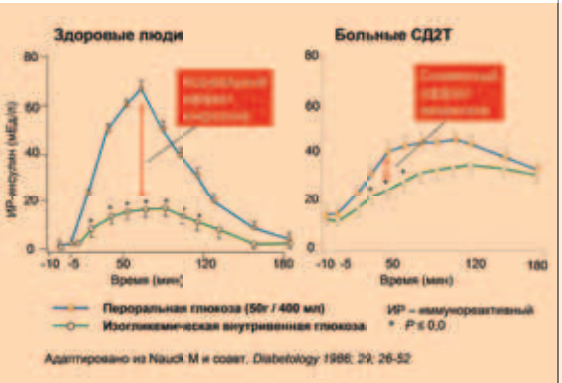

Рисунок 1. Снижение эффекта инкретина у пациентов с СД типа 2

Рисунок 2. Разрушение ГПП-1 через 1-2 минуты дипептидилпептидазой 4

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона. ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α-клетками.

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию, как инсулина, так и глюкагона в период постпрандиальной секреции инсулина. ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет около 60-90 секунд. Элиминация ГПП-1 из циркуляции осуществляется тремя основными механизмами: почечная и печеночная экскреция, а также – деградация в циркуляции. Под влиянием дипептидил-

Таблица 1. Зарегистрированные либо разрабатываемые ингибиторы ДПП-4 (B. Ahren, 2007)

Название	Компания	Состояние развития
Ситаглиптин (Янувия)	Merck	Зарегистрирован
Вилдаглиптин (Галвус)	Novartis	Зарегистрирован
Саксаглиптин	Bristol-Myers-Squibb	Фаза III
Алоглиптин	Takeda	Фаза III
Денаглиптин	GlaxoSmithKline	Фаза III
Мелоглиптин	Glenmark Pharmaceuticals	Фаза II
PSN-9301	OSI-Pharmaceuticals	Фаза II
R1438	Roche	Фаза II
TA-666	Tanabe	Фаза II
PHX1149	Phenomix	Фаза II
SYR-619	Takeda	Фаза I
TS-021	Taisho Pharmaceuticals	Фаза I
SSR 162369	Sanofi-Aventis	Фаза I
ALS 2-0426	Alantos Pharmaceuticals	Фаза I

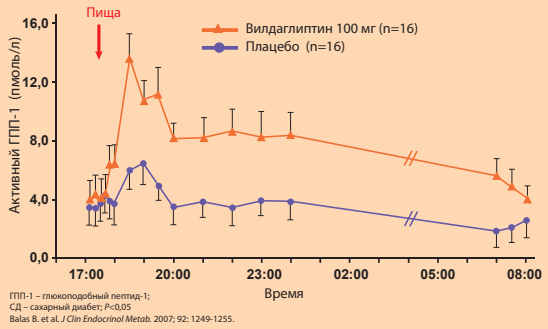

Рисунок 3. Вилдаглиптин повышает содержание ГПП-1 у больных СД типа 2

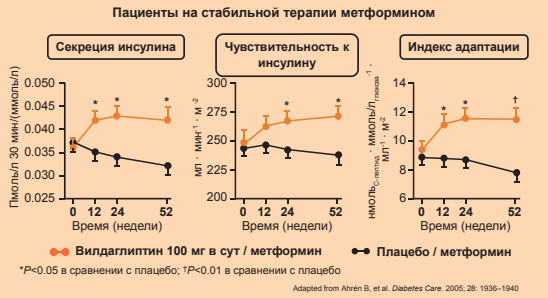

Рисунок 4. Вилдаглиптин повышает секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему

пептидазы 4 (ДПП-4) происходит его быстрая инактивация, с образованием неактивных метаболитов (рисунок 2). Отсюда очень многообещающий терапевтический подход – подавить действие фермента ДПП-4, увеличив, таким образом, уровни эндогенных ГПП-1 и ГИП. Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полужизни инкретинов, благодаря чему усиливается их инсулинотропное действие. В настоящее время новые терапевтические подходы в лечении СД типа 2 связывают с модуляцией активности и уровня инкретинов посредством назначения ингибиторов фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП 4).

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – чрезвычайно перспективный, активно развивающийся класс сахароснижающих препаратов. Основные его представители приведены в таблице 1.

Вилдаглиптин (Галвус) является ингибитором ДПП-4, который применяется уже в течение 2 лет в Российской Федерации. Препарат Галвус включен в список ЖНВЛС в декабре 2009 года. Вилдаглиптин является субстратом ДПП-4 с высокой степенью селективности, которая обеспечивает высокую степень ингибирования фермента (рисунок 3). В связи с продолжительным периодом ингибирования, в 10 раз превышающим силу и степень ингибирования других представителей ингибиторов ДПП-4, в клинической практике применяется в 2 раза меньшая разовая доза вилдаглиптина. Галвус (вилдаглиптин) уже в течение 4 лет широко и детально применяется в международных рандомизированных клинических испытаниях с участием более 22000 пациентов с СД типа 2 по всему миру, в том числе и у российских пациентов.

На рисунке 4 представлены результаты исследования влияния Галвуса на секрецию инсулина и чувствительность тканей к инсулину. Все пациенты получали метформин, доза которого стабильно поддерживалась с момента старта терапии.

Исследование было плацебо-контролируемым, поэтому результаты соответствуют принципам доказательной медицины. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом, по сравнению с плацебо, повышении секреции инсулина, чувствительности тканей к нему, а значит – снижении инсулинорезистентности.

Заслуживает внимания исследование продолжительностью 52 недели с участием пациентов, ранее не получавших терапии. Исходные значения HbA1c составили 8,7%. В конце исследования сравнивались результаты назначения вилдаглиптина (50 мг дважды в день, n = 526), либо метформина (1 г дважды в день, n = 254) у больных СД типа 2. Динамика HbA1c в группе вилдаглиптина составила минус 1,0%, что было статистически значимо по сравнению со стартовыми показателями, однако без преимущества по сравнению с метформином (ΔHbA1c в группе контроля составила 1,4%) (9). В последние годы появились сведения о том, что метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанида в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции / трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде дипептидил-пептидазы-4 (13).

Преимущества сочетанного назначения вилдаглиптина и метформина (аддитивное влияние на углеводный обмен и комлементарный механизм действия) предопределили необходимость создания фиксированной комбинации этих препаратов. Возможность

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин

вилдаглиптин/метформин

α и β в контроле диабета

ИНСУЛИНПЛЮС

ГЛЮКАГОНМИНУС

Краткая информация о применении препарата Галвус (вилдаглиптин)
Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.
Показания. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают 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 метформином, тиазолидиндионом 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 сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиона или инсулина. **Пациенты с нарушениями функции печени или почек.** У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекции режима дозирования препарата. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции 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 х 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 в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) регулярно рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяют 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, пиоглитазоном, метформином, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, 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 временный характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). **Монотерапия.** Часто: головокружение. Иногда: головная боль, запор, периферические отеки. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевиной. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндионом. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

Краткая информация о применении препарата 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 вилдаглиптином или метформином; у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови ≥ 1,5 мг% (> 135 мкмол/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг% (> 110 мкмол/л) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой 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, радиоизотопными, рентгенологическими 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 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь. Режим дозирования Галвуса Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвуса Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвуса Мет следует подбирать, учитывая уже применявшееся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвуса Мет при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина 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 получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. **Пациенты с нарушением функции почек.** Галвус Мет не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки сыворотки крови ≥ 1,5 мг% (> 135 мкмол/л) для мужчин и ≥ 1,4 мг% (> 110 мкмол/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 нормализацию уровня глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. **Применение у пациентов в возрасте < 18 лет.** Поскольку безопасность и эффективность Галвуса Мет у детей и подростков младше 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 вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином 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 нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие. Вилдаглиптин.** Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином), не установлено. **Метформин.** Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодосодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Особые указания.** У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: головокружение, головная боль, запор, артралгия. Иногда: гипогликемия, кожная сыпь, периферические отеки. Характерно повышение активности АлАт и АсАт (без клинического проявления). Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: металлический привкус во рту. Очень редко: снижение всасывания витамина B12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развившиеся на фоне приема метформина, разрешались после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница. **Формы 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 пачке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

Галвус
вилдаглиптин

NOVARTIS

Галвус Мет
вилдаглиптин/метформин

ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

Рисунок 5. Алгоритм лечения СД типа 2 (AACE)

одномоментного воздействия на ключевые звенья патогенеза СД 2 – инсулинорезистентность и нарушение функции островковых клеток поджелудочной железы – обеспечивает высокий потенциал данного вида терапии. В странах Евросоюза фиксированная комбинация вилдаглиптина с метформином (Eucreas) используется с 2007 года. В Российской Федерации более года применяются фиксированные комбинации Галвуса с метформином – Галвус Мет в трех дозировках (50/500 мг, 50/850 мг и 50/1000 мг).

К настоящему времени, проведена серия работ, в которых убедительно доказана целесообразность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином.

Так, уже в одном из наиболее ранних рандомизированных исследований было показано, что подобная комбинация позволяет добиться значимого улучшения показателей углеводного обмена, причем эти результаты остаются стабильными в течение года. В данной работе вилдаглиптин в дозе 50 мг добавлялся к терапии метформином, что уже через 12 недель привело к снижению HbA1c на 0,6% по сравнению с исходным уровнем (7,7%). В группе контроля (монотерапия метформином) существенных изменений не отмечалось. Все последующие 40 недель на фоне комбинированной терапии сохранялся положительный результат лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась прогрессирующая отрицательная динамика (увеличение HbA1c на 0,066% ежемесячно). За счет этого разница между группами по HbA1c изменилась с минус 0,7% (12-я неделя наблюдения) до минус 1,1% (40-я неделя) (2).

В двойном слепом исследовании, выполненном E. Bosi с соавт. (2007), вилдаглиптин в дозе 50 мг однократно либо дважды в день комбинировали с метформином (≥ 1500 мг в сутки) у 416 больных. В среднем уровень HbA1c, изначально составлявший 8,4%, через 24 недели возрос на 0,2% на фоне метформина в сочетании с плацебо. В группе, получавшей помимо метформина, вилдаглиптин в дозе 50 мг либо 100 мг, показатели HbA1c снизились на 0,5% и 0,9% соответственно, уровень гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л и 1,7 ммоль/л (3). Важно, что при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформином (6).

С 2008 года Галвус и Галвус Мет также оцениваются в ходе наблюдательных постмаркетинговых программ, в которых на сегодняшний день уже более 4000 пациентов с СД 2 типа принимает или приняло участие.

Альтернативные ADA/EASD Рекомендации по выбору режимов терапии были опубликованы по итогам завершившегося Конгресса Международной Федерации Диабета (FDA) в Монреале (18-23 октября 2009). Рекомендации выпущены Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) и в них ингибиторы ДПП-4 и ГПП-1 миметики вставлены во все ряды терапии СД типа 2 в качестве препаратов выбора (рисунок 5, рисунок 6). Это революционный шаг, который показывает, что научное и мировое сообщество приняло новые группы препаратов, оценило их эффективность и преимущество и будет активно их продвигать и применять.

Следует отметить и высокую эффективность в терапии СД типа 2

при комбинации вилдаглиптина с инсулином. V. Fonseca и соавт. (2006) в течение 24 недель изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в день) к инсулину (средняя суточная доза – 82 ед.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно HbA1c в среднем составлял 8,5%). На протяжении всего периода исследования режим инсулинотерапии не менялся. К концу наблюдения значение гликированного гемоглобина в основной группе уменьшилось на 0,5%, в то время как в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – на 0,3%. Интересно, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению HbA1c на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы не отмечено. Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности α-клеток поджелудочной железы к глюкозе (11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующее течение сахарного диабета типа 2 убедительно подтверждено результатами многолетних проспективных исследований с мониторингом гликемии и оценкой секреции инсулина, а также данными аутопсии. В связи с этим наиболее перспективной является терапия, позволяющая кардинально изменить характер естественного течения заболевания. Инкретины – глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – стимулируют рост островковых клеток и защищают их от разрушения под действием неблагоприятных факторов. Как показали исследования у животных с индуцированным диабетом, такими же свойствами обладают инкретиномиметики и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Селективный ингибитор дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптин (Галвус) – представитель принципиально нового класса сахароснижающих препаратов, стремительно вошедшего в клиническую практику за сравнительно короткий период времени. Механизм действия вилдаглиптина основан на предотвращении инактивации эндогенного глюкагоноподобного пептида-1, что способствует усилению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона.

К числу преимуществ терапии сахарного диабета типа 2 с использованием вилдаглиптина при монотерапии и комбинированном лечении, помимо клинически значимого улучшения показателей углеводного обмена, является хорошая переносимость, низкий риск развития гипогликемии, нейтральное воздействие на массу тела. Применение в клинической практике препарата Галвус Мет в фиксированной комбинации обеспечивает одномоментное воздействие на инсулинорезистентность и нарушение функции β-клеток поджелудочной железы – важнейшие звенья патогенеза СД2. Для уточнения спектра побочных эффектов и оценки потенциального цитопротективного эффекта ингибиторов ДПП-4 у больных СД типа 2 необходимо проведение новых долгосрочных клинических исследований. ЭФ

Литература

1. Abdul-Ghani M., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care. 2006. 29: 1130-1139.
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. 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.
4. California Healthcare Foundation. / American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the care of the older person with diabetes mellitus // J Am Geriatr Soc. 2003. 51: S265-280.
5. Castaneda C., Layne J.E., Munoz-Orians L. et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2002. 25 (12): 2335-2341.
6. 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.
7. De Fronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009. 58 (4): 773-795.
8. De Fronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999. 131: 281-303.
9. Dejager S., Lebeaut A., Couturier A., Schweizer A. Sustained reduction in A1C during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes. 2006. 55 (Suppl.1): A 29.
10. Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K. et al. Mechanisms of ß-cell death in type 2 diabetes. Diabetes. 2005. 54 (Suppl 2): 108-113.
11. Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes 2006. 55 (suppl 1): A111.
12. Gregori F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // Diabet Med. 1999. 16 (12): 1016-1024.
13. 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.
14. Klip A., Leiter L.A Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care. 1990. 13 (6): 696-704.
15. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1999. 40 (7): 850-857.
16. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J Clin Endocrinol Metab. 2001. 86: 713-8.
17. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. 1993. 16 (4): 621-629.
18. Olson D.E., Norris. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric population / Geriatrics. 2004. 59 (4): 18-24.
19. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M., Anello M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. 2001. 49 (5): 735-740.
20. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. // Drugs Aging. 2001. 18 (1): 31-44.
21. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. 1998. 14 (15): 439-445.
22. Salehi M., Aulinger B.A., D'Alessio D.A. Targeting β-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. Endocr Rev 2008. 29 (3): 367-379.
23. Shorr R.I., France L.V., Resnick H.E. et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findinds from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994 // J Am Geriatr Soc. 2000. 48 (3): 264-267.
24. Wajchenberg B.L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev 2007. 28 (2): 187-218.