



Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности в лечении ингибиторами ДПП-4



Успешная сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа, находящихся в группе риска хронического заболевания почек, подразумевает не только оптимальную коррекцию углеводного обмена и контроль гликемии, но и отсутствие необходимости в коррекции дозы препаратов и дополнительного мониторинга функции почек. Уникальные особенности и терапевтические свойства нового ингибитора ДПП-4 линаглиптина (препарат Тражента) обсуждались в докладах члена-корреспондента РАМН, профессора Марины Владимировны ШЕСТАКОВОЙ и профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА на симпозиуме «Как добиться успеха в терапии СД 2 типа: новые возможности в лечении ингибиторами ДПП-4». Симпозиум, организованный при поддержке компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли», прошел 30 мая 2012 г. в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов.



Профессор
М.В. Шестакова

Нарушение функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России: распространенность, значимость, ограничения

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), перечень неинфекционных эпидемий XXI века возглавляет сахарный диабет (СД), следом идут сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни легких, онкологические заболевания. По мнению директора Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный

центр», д. м. н., члена-корреспондента РАМН, профессора М.В. ШЕСТАКОВОЙ, в эту группу можно включить и хроническую болезнь почек (ХБП). «В последние годы в мире драматично растет число больных сахарным диабетом с сочетанными заболеваниями почек, – поясняет Марина Владимировна. – Диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почеч-



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

ной патологии, поэтому эти две большие медицинские проблемы тесно взаимосвязаны».

Предложенное Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation, NKF) понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) является наднозологическим и применяется вне зависимости от основного заболевания почек. Главным маркером заболеваний почек, лежащим в основе действующей классификации ХБП, является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По уровню СКФ выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1).

Первая и вторая стадии ХБП определяются, если выявлены клинико-лабораторные признаки почечного заболевания (микроальбуминурия, протеинурия, измененный осадок мочи и др.). Если у пациента СКФ снижена и составляет от 30 до 60 мл/мин/1,73м², то уже независимо от наличия или отсутствия других признаков нефропатии устанавливается диагноз «ХБП, 3-я стадия», при СКФ от 15 до 30 – 4-я стадия, а при значении СКФ меньше 15 мл/мин/1,73м² – 5-я стадия. При формулировке диагноза следует учитывать и основное заболевание, и стадию ХБП. Например: диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ХБП 2.

Далее профессор М.В. Шестакова остановилась на наиболее распространенных причинах ХБП. В США в структуре причин хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), на долю СД приходится 43,8%, артериальной гипертензии – 26,8%, а на долю гломерулонефрита – 7,6% (United States Renal Data System Annual Report, 2007). В России, согласно регистру Российского диализного

общества (2009), доминирует гломерулонефрит (46,1%), а на долю СД приходится 11,3%. Причинами ХБП могут также являться хронический пиелонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит, гипертоническая нефропатия, стеноз почечной артерии, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани, амилоидоз почек, подагрическая нефропатия; врожденные заболевания почек, миеломная болезнь, длительная обструкция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, гидронефроз, а также токсическая нефропатия вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аминогликозидов, циклоспоринов, амфотерицина В и др. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в 2010 г. в нашей стране насчитывалось 1 млн 139 тыс. больных СД с диабетической нефропатией. Однако, по мнению докладчика, есть основания говорить о гиподиагностике осложненной СД. Так, в рамках программы активного скрининга сосудистых осложнений СД, проводившейся в 20 регионах России, была выявлена существенная разница между фактической и регистрируемой распространенностью диабетического поражения почек. Таким образом, на основании данных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (2010), истинная распространенность диабетической нефропатии в России в среднем составляет 40% при СД как 1-го, так и 2-го типа. При этом частота диабетической нефропатии растет по мере увеличения длительности СД (рис. 1). Диабетическое поражение почек является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, результаты

исследования WESDR показали, что у больных СД 2 типа риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастает в 2,2 раза на фоне микроальбуминурии и в 3,7 раза на фоне протеинурии по сравнению с больными СД с нормоальбуминурией¹. Доказано, что диабетическая нефропатия может

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек (ХБП) по NKF/ KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002)

Стадия ХБП	Описание	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Нормальная СКФ	> 90
2	Легкое снижение СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность (диализная стадия)	< 15

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

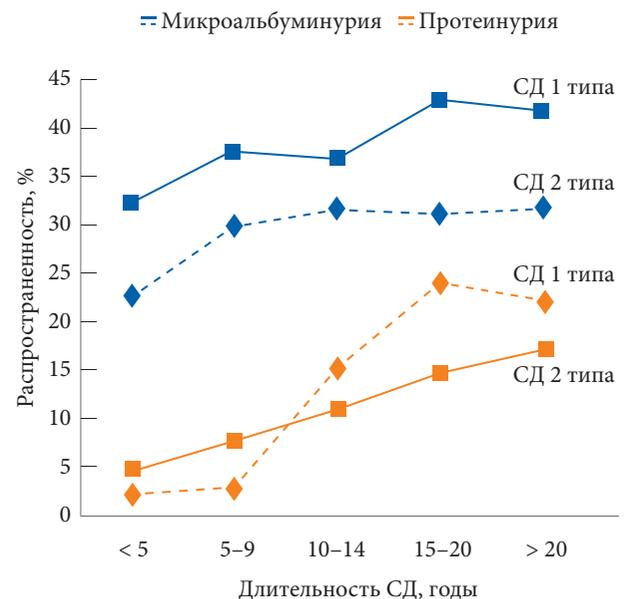


Рис. 1. Распространенность диабетической нефропатии в зависимости от длительности СД 1 и 2 типа (под данным ФГБУ «ЭНЦ», 2010)

¹ Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 8. P. 1093–1100.

² Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 6. P. 1121–1127.



Список препаратов, которые можно назначать больным сахарным диабетом при любой стадии хронической болезни почек, пополнился недавно зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 линаглиптином (торговое название Тражента).

также провоцировать риск развития эпизодов гипогликемии. В ходе исследования М.Ф. Моев и соавт. (2009) было показано двукратное возрастание риска гипогликемии при СД, отягощенном ХБП, при этом 74% тяжелых гипогликемий вызывалось терапией препаратами сульфонилмочевины у пациентов со сниженной функцией почек². К возможным причинам гипогликемии при ХБП сле-

дует отнести сниженный клиренс инсулина и сахароснижающих препаратов, сниженный почечный глюконеогенез, нарушение питания/анорексию при сниженной функции почек, нарушение содержания гликогена в печени.

Завершая выступление, профессор М.В. Шестакова остановилась на важном для практикующего врача вопросе: как следует корректировать сахароснижающую терапию у больных СД с ХБП. Снижение функции почек ограничивает возможности применения сахароснижающих препаратов, поскольку большинство из них выводится в основном через почки. В журнале Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) Nephrology Dialysis Transplantation («Нефрология.

Диализ. Трансплантация») были опубликованы рекомендации по использованию основных противодиабетических препаратов у пациентов с ХБП. Начиная с 3-й стадии ХБП рекомендуется прекратить прием метформина и вилдаглиптина, значительное снижение дозы препарата на 3-й стадии ХБП требуется в случае препаратов сульфонилмочевины, акарбозы, эксенатида, а также ситаглиптина и саксаглиптина. Поскольку глитазоны и глиниды не выводятся почками, нет необходимости в коррекции их дозы у больных СД с ХБП.

«Список препаратов, которые можно назначать больным сахарным диабетом при любой стадии хронической болезни почек, пополнился недавно зарегистрированным в России ингибитором ДПП-4 линаглиптином (торговое название Тражента)», – подчеркнула профессор М.В. Шестакова.



Профессор
А.М. Мкртумян

В начале своего выступления заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, д. м. н., профессор А.М. МКРТУМЯН охарактеризо-

Новый ингибитор ДПП-4 линаглиптин: основные аспекты эффективности, безопасности, возможности применения

вал основную цель современной фармакотерапии СД как поддержание баланса между эффективностью и безопасностью. На современном этапе развития медицины этот баланс нарушен. Как показано в ходе ряда исследований, большинство пациентов с СД 2 типа не достигают целевых показателей гликемии: при целевом значении HbA1c 6,5–7,0% у 64% пациентов уровень HbA1c превышает 7,2%, у 37% – > 8%, у 20% – > 9%³, а у 10% пациентов уровень HbA1c превышает 10%⁴. Интенсификация терапии СД с целью достижения целевых значений гликемии приводит к повышению риска развития ги-

погликемии. Так, в ходе исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование диабета среди ветеранов войны США) тяжелые эпизоды гипогликемии были отмечены у 21,2% пациентов в группе интенсивной терапии (целевое значение HbA1c 6,9%) и у 9,9% пациентов в группе стандартной терапии (целевое значение HbA1c 8,4%)⁵, в ходе исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете) по крайней мере один эпизод тяжелой гипогликемии был зарегистрирован у 16,2% пациентов в группе интенсивного

³ Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 335–342.

⁴ Oluwatowoju I., Abu E., Wild S.H. et al. Improvements in glycaemic control and cholesterol concentrations associated with the Quality and Outcomes Framework: a regional 2-year audit of diabetes care in the UK // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 3. P. 354–359.

⁵ Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

Пептидомиметические ингибиторы ДПП-4

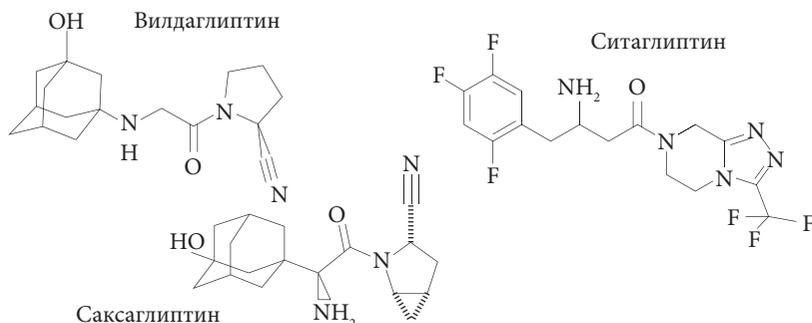


Таблица 2. Селективность препаратов класса ингибиторов ДПП-4*

Препарат	Селективность в отношении ДПП-4 по сравнению с другими ферментами, разы		
	ДПП-2	ДПП-8	ДПП-9
Линаглиптин	> 100 000	40 000	> 10 000
Ситаглиптин	> 5500	> 2660	> 5500
Вилдаглиптин	> 100 000	270	32
Саксаглиптин	> 50 000	390	77

* Адаптировано по [12].

Непептидомиметический ингибитор ДПП-4



Ингибитор ДПП-4, напрямую связывающийся с активной частью фермента

Рис. 2. Химическое строение препаратов класса ингибиторов ДПП-4*

* Адаптировано по [11].

гликемического контроля (HbA1c 6,4%) и у 5,1% пациентов в группе стандартной сахароснижающей терапии (HbA1c 7,5%)⁶. Среди побочных эффектов современной сахароснижающей терапии Ашот Мусаелович также выделил увеличение массы тела, которое на фоне приема препаратов сульфонилмочевины или инсулина в течение 3–12 лет может достигать 5–8 кг⁷. Еще одна важная терапевтическая проблема – коморбидность и стойкая ассоциация диабета с повышенным риском развития осложнений со стороны сердца и почек. По данным Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association,

ADA), у 67% больных СД отмечается артериальная гипертония, являющаяся самостоятельным фактором риска развития нефропатии. У 43% пациентов с СД присутствует такой фактор риска развития диабетической нефропатии, как гипергликемия⁸, у 30% – повышенный риск развития микроальбуминурии⁸, у 24% – дислипидемии⁹. С учетом того, что у большинства больных СД присутствует не один фактор риска развития диабетических осложнений, а несколько, вопросы безопасности сахароснижающей терапии выходят на первый план. В этой связи большие надежды клиницисты возлагают на терапию, основанную на «инк-

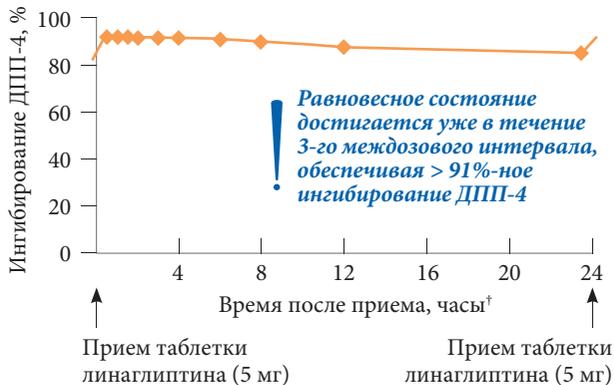
ретиновом эффекте» гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Профессор А.М. Мкртумян напомнил слушателям, что в 1973 г. J.C. Brown и J. Dupre обнаружили основное свойство выделенного ранее гормона – глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина – и предложили его назвать «глюкозозависимый инсулиотропный полипептид» (ГИП). В 1983 г. из гена проглюкагона хомяка была выделена последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы «глюкагоноподобный пептид-1» (ГПП-1) и «глюкагоноподобный пептид-2» (ГПП-2). Позже было показано, что ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона. Общим «недостатком» обоих инкретинов является то, что они быстро (ГПП-1 – в течение 2 минут, ГИП – в течение 6 минут) подвергаются расщеплению ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4). Перед специалистами встал вопрос: как использовать глюкозозависимый

⁶ Riddle M.C. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Circulation. 2010. Vol. 122. № 8. P. 844–846.

⁷ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

⁸ Cheung B.M., Ong K.L., Cherny S.S. et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006 // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 5. P. 443–453.

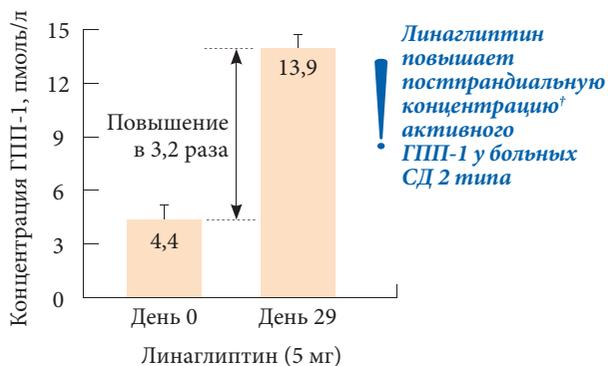
⁹ Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 5. № 3. P. 150–159.



† Равновесное состояние после перорального приема линаглиптина (5 мг).

Рис. 3. Особенности фармакодинамики линаглиптина*

* Адаптировано по [13].



† Средняя концентрация активного ГПП-1 в плазме крови, измеренная через 30 минут после приема пищи (тест на толерантность к пище).

Рис. 4. Увеличение концентрации ГПП-1 на фоне приема линаглиптина*

* Адаптировано по [14].

инсулинотропный эффект ГПП-1 и преодолеть разрушающее действие фермента ДПП-4? Было найдено два пути решения проблемы: 1) создание веществ, имитирующих действие ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1), 2) создание веществ, пролонгирующих действие эндогенных ГПП-1 и ГИП (ингибиторы ДПП-4).

Более детально профессор А.М. Мкртумян остановился на классе препаратов ингибиторов ДПП-4 (рис. 2). К пептидомиметическим ингибиторам ДПП-4 относятся такие препараты, как ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин. Единственным представителем класса ингибиторов ДПП-4, напрямую связывающимся с ферментом (благодаря ксантиновому основанию), является линаглиптин (препарат Тражента). Химическая структура линаглиптина идеально соответствует активному центру фермента ДПП-4 (по типу «ключ – замок»)¹⁰, что обуславливает высокую афинность препарата к ингибированию фермента ДПП-4.

У препарата Тражента самая высокая способность к ингибированию активности фермента ДПП-4 в прямом сравнении с другими ингибиторами ДПП-4. Показатель IC₅₀ (концентрация, необхо-

димая для ингибирования 50% активности ДПП-4) составляет у линаглиптина 1 нмоль, ситаглиптина – 19 нмоль, саксаглиптина – 50 нмоль, вилдаглиптина – 62 нмоль (чем ниже значение IC₅₀, тем выше способность к подавлению активности ДПП-4)¹¹.

Препарат характеризуется высокой селективностью в отношении ДПП-4: выше, чем в отношении ДПП-2 более чем в 100 000 раз, ДПП-8 в 40 000 раз, а ДПП-9 более чем в 10 000 раз. Это самые высокие показатели в классе (табл. 2)¹². Докладчик подчеркнул, что селективность имеет большое значение для безопасности и переносимости ингибиторов ДПП-4, поскольку в экспериментах на животных моделях было установлено, что подавление изоферментов ДПП-8 и ДПП-9 привело к развитию токсических реакций (алопеция, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, спленомегалия, мультиорганные гистологические изменения).

Терапевтическая доза препарата – 5 мг перорально – позволяет достичь равновесной концентрации линаглиптина (6–8 нмоль/л) уже в течение 3-го междозового интервала, обеспечивая более чем 91%-ное ингибирование ДПП-4 в течение 24 часов (рис. 3)¹³. Как следствие, в 3,2 раза увеличивает-

¹⁰ Eckhardt M., Langkopf E., Mark M. et al. 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. № 26. P. 6450–6453.

¹¹ Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E. et al. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. Vol. 325. № 1. P. 175–182.

¹² 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.

¹³ Heise T., Graefe-Mody E.U., Hüttner S. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 8. P. 786–794.

¹⁴ Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A. et al. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 6. P. 542–550.

¹⁵ Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 3. P. 258–267.

¹⁶ Barnett A.H., Harper R., Toorawa R. et al. Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inappropriate // EASD 2010. Poster 823-P.

¹⁷ Kawamori R. et al. Linagliptin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with T2DM over 12 weeks // EASD 2010. Poster 696-P.

¹⁸ Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 65–74.



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

ся постпрандиальная концентрация эндогенного ГПП-1 (рис. 4)¹⁴. «Линаглиптин повышает постпрандиальную концентрацию активного ГПП-1 у больных СД 2 типа, выступая, таким образом, физиологическим, классическим, регулятором постпрандиальной гликемии, – комментирует профессор А.М. Мкртумян. – В целом ключевыми фармакодинамическими характеристиками линаглиптина являются высокая аффинность, высокая селективность, прочность связывания с ферментом ДПП-4, длительность действия и высокая эффективность».

Клинический профиль линаглиптина определяет его место в пероральной сахароснижающей терапии (рис. 5).

Высокая и стойкая эффективность линаглиптина в различных схемах пероральной терапии СД 2 типа была подтверждена рядом международных исследований (рис. 6)¹⁵⁻²¹. Анализ данных исследований, в которых изучалось применение линаглиптина в качестве монотерапии и в составе комбинаций, показал сопоставимые результаты. На фоне монотерапии линаглиптином уровень HbA1c в среднем снижался на 0,7%. Добавление линаглиптина к терапии метформином позволило дополнительно снизить HbA1c на 0,6%, к терапии производным сульфонилмочевины – на 0,5%, к комбинации «метформин + производные сульфонилмочевины» – на 0,6%. Так, в исследовании S. Del Prato и соавт. (2011)¹⁵ монотерапия линаглиптином привела к 0,86% -ному снижению уровня HbA1c по сравнению с плацебо у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (исходный уровень HbA1c 9,5%). Добавление линаглиптина к терапии метформином (M.R. Taskinen и соавт. (2011)) снижает HbA1c на 0,95%¹⁸, а к комбинации «метформин + препарат сульфонилмочевины» (D.R. Owens и соавт. (2011)) – на 1,2%²² (рис. 7). Еще один важный показатель



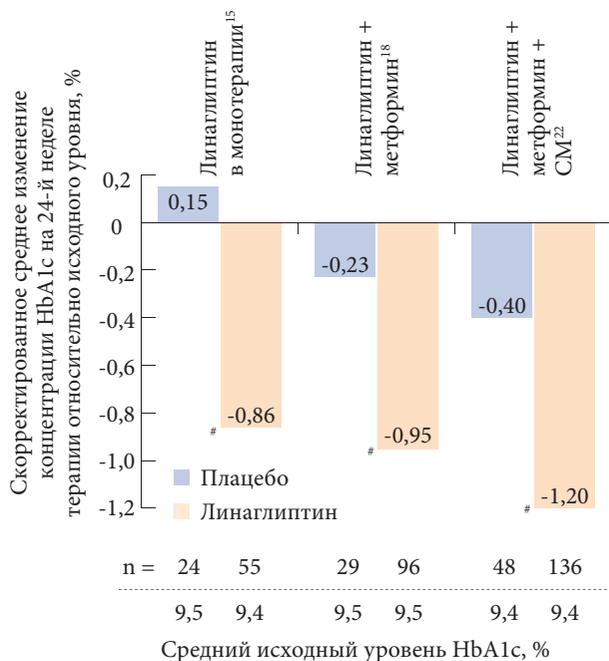
* Перед назначением следует изучить инструкцию по медицинскому применению препарата.

** Нежелательная реакция, зарегистрированная в рамках плацебоконтролируемых исследований у $\geq 5\%$ пациентов, получавших линаглиптин (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тражента. Регистрационное удостоверение ЛП-001430 от 12.01.2012).

Рис. 5. Клинический профиль линаглиптина



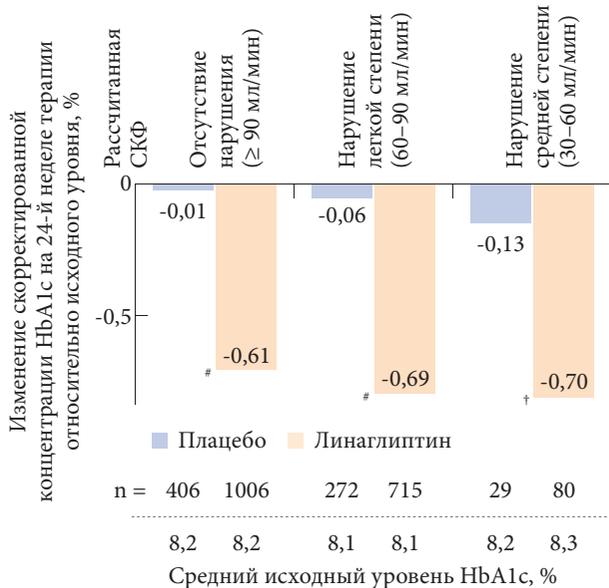
Рис. 6. Эффективность линаглиптина в качестве моно- и комбинированной пероральной сахароснижающей терапии



СМ – препарат сульфонилмочевины.

* $p < 0,0001$.

Рис. 7. Эффективность линаглиптина у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c > 9 %)



* $p < 0,0001$.

† $p = 0,0023$.

Рис. 8. Эффективность линаглиптина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) различной степени тяжести*

* Адаптировано по [25].

оценки эффективности сахароснижающей терапии, на котором акцентировал внимание участников симпозиума профессор А.М. Мкртумян, – это так называемый индекс стойкости. В ходе ряда исследований с продолжительным периодом наблюдения (например, ACCORD) было показано, что достигнутый в результате терапии гликемический контроль по прошествии нескольких лет «исчезал». Результаты исследования, в котором на продленной фазе, то есть после достижения контроля гликемии в течение 24-недельной терапии метформином или комбинацией «метформин + препарат сульфонилмочевины» или пиоглитазоном на протяжении еще 78 недель, добавляли линаглиптин, продемонстрировали стойкое снижение уровня HbA1c на 0,8% к концу исследования²³. В еще одном докладе, прочитанном на 47-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета – EASD-2011, – были представлены данные, согласно которым линаглиптин обеспечивал надежный контроль гликемии вне зависимости от длительности СД 2 типа: снижение HbA1c по сравнению с плацебо составило 0,66% в группе пациентов со «стажем» диабета менее 1 года, 0,59% – у пациентов с длительностью заболевания 1–5 лет и 0,67% – у пациентов, которым диагноз «сахарный диабет» был поставлен более 5 лет назад²⁴. Отсутствуют ограничения по применению линаглиптина у больных с ХБП: сопоставимая эффективность препарата была зарегистрирована у пациентов с нормальной СКФ (> 90 мл/мин/1,73м²), с легким (60–90 мл/мин/1,73м²) и умеренным (30–60 мл/мин/1,73м²) снижением СКФ (рис. 8)²⁵. Существует также доказательная база по профилю безопасности нового ингибитора ДПП-4. Данные клинических исследований свидетельствуют: частота возникновения побочных реакций у пациентов, получавших линаглиптин,

сопоставима с плацебо (табл. 3). Использование линаглиптина характеризуется низким риском гипогликемии и отсутствием клинически значимого повышения массы тела. Частота гипогликемических эпизодов на фоне терапии линаглиптином у пациентов, не получавших производные сульфонилмочевины, была менее 1%, в том числе и у склонных к гипогликемии пациентов (пожилого возраста, страдающих ожирением и нарушением функции почек). Добавление линаглиптина к терапии производными сульфонилмочевины снижало частоту гипогликемий – осложнения, характерного для этого класса препаратов. Исследования влияния линаглиптина на массу тела продемонстрировали отсутствие такового как на фоне монотерапии, так и в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины¹⁸. Ингибиторы ДПП-4 в целом не оказывают серьезного негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее линаглиптин показал самую высокую в своем классе безопасность в отношении сердечно-сосудистых рисков (рис. 9)^{26–30}. Линаглиптин – единственный ингибитор ДПП-4, применение которого не требует коррекции дозы и/или дополнительного мониторинга функции почек у пациентов с сопутствующим заболеванием почек³¹. Это обусловлено тем, что 95% принятого перорально линаглиптина экскретируется с желчью и фекалиями и лишь 5% – почками. Другие ингибиторы ДПП-4 выводятся из организма преимущественно почками. Так, доля почечной экскреции в случае ситаглиптина составляет 87%, вилдаглиптина – 85%, саксаглиптина – 75%. «Препарат не метаболизируется в печени, а значит, отсутствует эффект лекарственного взаимодействия, – поясняет профессор А.М. Мкртумян. – Этим объясняется возможность при-



Симпозиум компаний «Берингер Ингельхайм» и «Эли Лилли»
«Как добиться успеха в терапии СД 2 типа...»

Таблица 3. Переносимость линаглиптина*

Нежелательные явления	Монотерапия**, n (%)		Комбинация с метформином#, n (%)		Комбинация с СМ, n (%)		Комбинация с метформином и СМ, n (%)		Комбинация с пиоглитазоном, n (%)	
	Линаглиптин (n = 765)	Плацебо (n = 458)	Линаглиптин (n = 590)	Плацебо (n = 248)	Линаглиптин (n = 161)	Плацебо (n = 84)	Линаглиптин (n = 791)	Плацебо (n = 263)	Линаглиптин (n = 259)	Плацебо (n = 130)
Назофарингит	-	-	-	-	7 (4,3)	1 (1,2)	-	-	-	-
Гиперлипидемия	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (2,7)	1 (0,8)
Кашель	-	-	-	-	-	-	19 (2,4)	3 (1,1)	-	-
Гипертриглицеридемия†	-	-	-	-	4 (2,4)	0 (0)	-	-	-	-
Увеличение массы тела	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (2,3)	1 (0,8)

Не отмечались на фоне монотерапии или в комбинации с метформином

СМ – препарат сульфонилмочевины.

* Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы с частотой $\geq 2\%$ у пациентов, получавших линаглиптин (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Траженета. Регистрационное удостоверение ЛП-001430 от 12.01.2012).

** Объединенные данные 7 исследований.

Объединенные данные 2 исследований.

† Включены сообщения о гипертриглицеридемии (n = 2; 1,2%) и повышении концентрации триглицеридов в крови (n = 2; 1,2%).

менения линаглиптина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими средствами (например, метформином) или в сочетании с антитромботическими средствами (варфарин), гиполипидемическими препаратами (симвастатин) или сердечными гликозидами (дигоксин). Кроме того, линаглиптин (Траженета) очень удобен в применении: единственная дозировка (5 мг) принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи».

В конце своего выступления профессор А.М. Мкртумян очертил основные схемы терапии с ис-

пользованием линаглиптина. В режиме монотерапии препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с высоким уровнем HbA1c (причем чем ниже компенсация заболевания, тем выше эффективность терапии линаглиптином)¹⁵. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (Консенсус РАЭ, 2011), добавление ингибитора ДПП-4 к метформину возможно уже в первой линии терапии СД 2 типа. Данные исследований показали, что к 24-й неделе терапии метформином в комбинации с линаглиптином отмеча-

лось статистически достоверное (p < 0,0001) скорректированное по плацебо снижение уровня HbA1c на 0,64%¹⁸, при этом наиболее высокая эффективность (снижение уровня HbA1c на 1,7%) отмечалась при старте терапии линаглиптином 2,5 мг в комбинации с метформином в дозировке 1000 мг 2 раза в сутки. Существуют данные клинических исследований об эффективности линаглиптина в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины. Практический интерес представляют результаты исследования эффектив-

¹⁹ Lewin A.J., Arvay L., Liu D. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // EASD 2010. Poster 821-P.

²⁰ Owens D.R. et al. Linagliptin improves glycemic control in type 2 diabetes patients inadequately controlled by metformin and sulphonylurea without weight gain or hypoglycemia // ADA 2010. Poster 548-P.

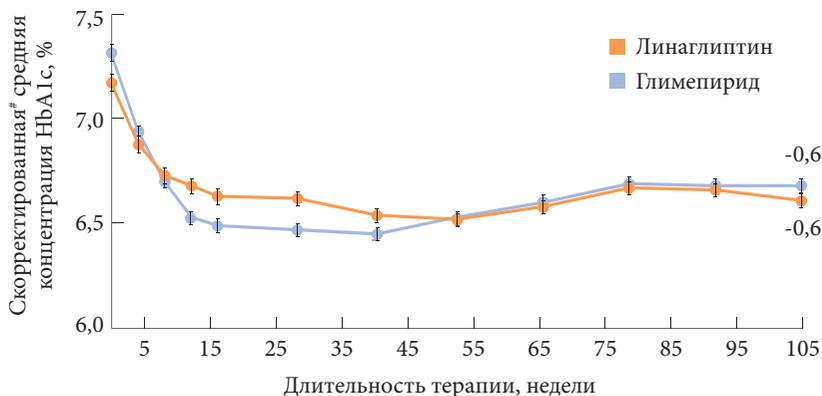
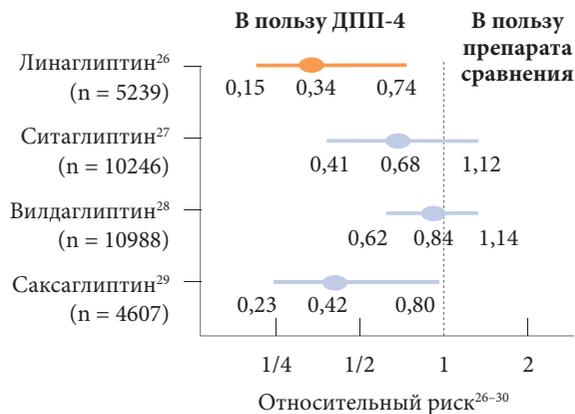
²¹ Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Combination of linagliptin and metformin improves glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial with an open-label arm in patients with poor glycemic control // ADA 2011. Oral presentation 279.

²² Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A. et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study // Diabet. Med. 2011. Vol. 28. № 11. P. 1352–1361.

²³ Schlosser A., Owens D., Taskinen M.-R. et al. Long-term safety and efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin: data from a large 2-year study in subjects with type 2 diabetes mellitus / 47th EASD Annual Meeting 12–16 September 2011 Lisbon Portugal // www.abstractsonline.com.

²⁴ Patel S., Weber S., Emser A. et al. Linagliptin improves glycaemic control independently of diabetes duration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes / 47th EASD Annual Meeting 12–16 September 2011 Lisbon Portugal // www.abstractsonline.com.

²⁵ Cooper M., von Eynatten M., Emser A. et al. Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes with or without renal impairment: results from a global phase 3 program // ADA 2011. Poster 1068-P.



Самый низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии линаглиптином

Рис. 9. Влияние линаглиптина на частоту сердечно-сосудистых осложнений

* Модель учитывала вид лечения, исходный уровень HbA1c, исходную массу тела и ранее принимавшиеся пероральные сахароснижающие средства.

Рис. 10. Динамика уровня HbA1c на фоне терапии линаглиптином в сравнении с глимепиридом*

* Адаптировано по [32].

ности линаглиптина в сравнении с глимепиридом (рис. 10)³²: если начиная с 10–12-й недели от начала лечения на фоне терапии глимепиридом отмечалось более значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с терапией линаглиптином, то к 50–55-й неделе от старта терапии показатели HbA1c в обеих группах уравниваются. «К концу 104-й недели терапии 75,6% пациентов, получавших линаглиптин, и 76,4% пациентов, принимавших глимепирид, достигли целевого уровня HbA1c 7%. Данные этого исследования могут развеять миф о неопосредованной с препаратами других классов сахароснижающей «силе» производных сульфонилмочевины», – комментирует профессор

А.М. Мкртумян. Важно, что линаглиптин может использоваться (без необходимости коррекции дозировки) у различных групп пациентов независимо от длительности диабета и сопутствующих заболеваний: у пациентов любого возраста (включая лиц пожилого возраста), у пациентов с нарушением функции печени, почек, у больных с сердечно-сосудистой патологией, у пациентов, страдающих ожирением или недостатком массы тела.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян еще раз акцентировал внимание участников симпозиума на клинических преимуществах Траженты (линаглиптина) в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4:

- одна дозировка один раз в день для всех пациентов с СД 2 типа;
- не требуется коррекции дозы при нарушении функции почек (в отличие от ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина);
- не требуется дополнительного мониторинга функции почек (в отличие от ситаглиптина и саксаглиптина);
- не требуется коррекции дозы при нарушении функции печени (в отличие от вилдаглиптина и ситаглиптина);
- не требуется коррекции дозы с учетом лекарственных взаимодействий (в отличие от саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина);
- отсутствие гепатотоксичности (в отличие от вилдаглиптина). 🌐

²⁶ Johansen O.-D. et al. Cardiovascular risk with linaagliptin in patients with type 2 diabetes: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis from a large phase III program // ADA 2011. Latebreaker 30-LB.

²⁷ Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes // BMC Endocr. Disord. 2010. Vol. 10. P. 7.

²⁸ Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 485–494.

²⁹ Frederich R., Alexander J.H., Fiedorek F.T. et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes // Postgrad. Med. 2010. Vol. 122. № 3. P. 16–27.

³⁰ White W.B., Gorelick P.B., Fleck P. et al. Cardiovascular events in patients receiving alogliptin: a pooled analysis of randomized clinical trials // ADA 2010. Poster 391-PP.

³¹ Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linaagliptin // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 10. P. 939–946.

³² Gallwitz B. et al. Linaagliptin has similar efficacy to glimiperid but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // ADA 2011. Latebreaker 39-LB.