

ВИЛДАГЛИПТИН:

ИЗВЕСТНОЕ И НЕИЗВЕСТНОЕ

Вилдаглиптин – инновационный эффективный ингибитор ДПП-4, используемый в качестве моно- или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. Препарат устойчиво снижает уровень гликированного гемоглобина, не увеличивает риск гипогликемии и сердечно-сосудистой патологии. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность вилдаглиптина, а также продемонстрировали новые широкие возможности в его применении.

Ключевые слова:

*вилдаглиптин
ингибиторы ДПП-4
сахарный диабет 2-го типа
безопасность*

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать каждый 10-й житель планеты. По данным Государственного регистра, на январь 2015 г. в РФ насчитывалось 4,1 млн больных СД. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., свидетельствуют о том, что официально зарегистрировано 9–10 млн человек с СД, что составляет около 7% населения [1].

Рост числа пациентов с СД послужил импульсом для создания новых эффективных препаратов для его лечения. Серьезным препятствием на пути эффективного лечения СД2 являлось то обстоятельство, что применяемые до последнего времени в его терапии пероральные сахароснижающие препараты не могли остановить прогрессирование заболевания и восстановить функцию β-клеток, секретирующих инсулин. Кроме того, нет способа воздействия на дисфункцию α-клеток, продуцирующих глюкагон. Проблемой является и наличие ряда нежелательных побочных эффектов (гипогликемии, прибавка массы тела, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, отеки, остеопороз), развивающихся на фоне традиционной сахароснижающей терапии. Имеющаяся у пациента патология печени и почек ограничивает использование многих сахароснижающих средств [2].

Последнее десятилетие охарактеризовалось стремительным ростом популярности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в лечении СД2. иДПП-4 – это новый класс сахароснижающих препаратов, основное действие которых нацелено на повышение активности

собственных инкретиннов в организме, обеспечивающих лучшее соотношение *преимущество/риск* по сравнению с другими классами препаратов для лечения СД2. Ингибиторы ДПП-4 являются чрезвычайно перспективным классом сахароснижающих препаратов, которые повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль. В 2008 г. в РФ был зарегистрирован новый препарат из группы иДПП-4 – вилдаглиптин. Его эффективность и безопасность доказана многочисленными международными клиническими исследованиями. Все исследования были контролируемые многоцентровыми двойными слепыми с параллельными группами [3]. Вилдаглиптин замедляет деградацию инкретиннов в организме и продлевает действие эндогенных инкретиннов. В результате стимулируется секреция инсулина, только если уровень гликемии превышает норму, подавляется секреция глюкагона, стимулируется пролиферация бета-клеток и благодаря этому восстанавливается до определенной степени истощающийся при СД2 пул бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Вилдаглиптин может использоваться в качестве монотерапии, в двойной или тройной комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, такими как метформин, тиазолидиндионы, сульфонилмочевина, инсулин.

Ингибиторы ДПП-4 являются чрезвычайно перспективным классом сахароснижающих препаратов, которые повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль

Вилдаглиптин нашел применение в клинической практике из-за эффективного воздействия на гликемический контроль, хорошей переносимости, низкого риска гипогликемии, нейтрального влияния на массу тела [4].

Данные многочисленных исследований показали выраженную сахароснижающую эффективность [5], высокую безопасность, возможность физиологическим путем регулировать функцию β - и α -клеток [6].

Традиционно фармакотерапия СД2 оральными сахароснижающими препаратами инициируется метформином. Было продемонстрировано, что после 3 лет лечения приблизительно у 50% пациентов с СД можно достичь приемлемых уровней гликемии при монотерапии, но через 9 лет этот показатель снижается до 25%. Таким образом, становится необходимым применение комбинированной терапии. В течение последних десятилетий сочетание метформина с сульфонилмочевинной было наиболее частым, а порою единственной комбинацией оральной сахароснижающей терапии. Затем в практику вошли меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы, но все упомянутые группы оральных сахароснижающих препаратов были ассоциированы с различной степенью нежелательных или даже тяжелых сердечно-сосудистых событий. В дальнейшем были синтезированы иДПП-4, которые стали с успехом применяться в качестве препаратов первой линии лечения СД2 и оказались способными улучшить функцию эндотелия, снизить уровни маркеров воспаления и оксидативный стресс, уменьшить риск развития ишемии, реперфузионного повреждения и атеросклероза. Кроме того, сообщалось о повышении уровня адипонектина, снижении гиперлипидемии и артериального давления на фоне лечения вилдаглиптином. Таким образом, была продемонстрирована эффективность и безопасность вилдаглиптина, применяемого при инициации лечения СД2 [7].

Хотя иДПП-4 чаще рекомендуются в качестве второй линии терапии у больных СД2, существуют убедительные данные об их успешном использовании в качестве первоначальной терапии в повседневной клинической практике. М.Р. Yavgoroulou с соавт. (2015) провели 12-месячное клиническое исследование амбулаторных пациентов с СД2, используя вилдаглиптин в качестве препарата первой линии. Девяносто одному пациенту с впервые выявленным СД2 в амбулаторных условиях была назначена монотерапия вилдаглиптином в дозе 100 мг в день в течение 4 мес. с последующим наблюдением 1 раз в 4 мес. в течение года. Пациентам добавляли метформин или глимеиприд в соответствии с уровнем HbA1c. Уровень HbA1c на монотерапии вилдаглиптином значительно снизился ($8,16\% \pm 1,60$ до $7,52\% \pm 1,60$, $p < 0,001$). 39% пациентов достигли целевого уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ к концу 4-го месяца исследования. Среднее изменение HbA1c достоверно коррелировало с исходными значениями ($r = -0,51$, $p < 0,001$). В конце исследования 35% пациентов оставались на монотерапии вилдаглиптином, остальным потребовалась дополнительная сахароснижающая терапия. Таким образом, вилдаглиптин хорошо переносится в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, но большинство пациентов требуют усиления сахароснижающего лечения в динамике [8].

СД2 является прогрессирующим заболеванием, и монотерапия не обеспечивает прочного гликемического контроля в долгосрочной перспективе. Сульфонилмочевина, имеющая 60-летнюю историю применения, традиционно использовалась как препарат второй линии, который добавляется к метформину при ухудшении гликемического контроля. Тем не менее ее использование связано с нежелательными побочными эффектами, в т. ч. повышенным риском гипогликемии и приростом массы тела. иДПП-4 – тот класс препаратов, который не уступает сульфонилмочевине по эффективности, но не вызывает гипогликемии или увеличения веса, лишен множества побочных эффектов и, как показали большие проспективные исследования, не увеличивает сердечно-сосудистых рисков. Таким образом, вилдаглиптин все чаще позиционируется как средство второй и даже первой линии в лечении СД2. Несмотря на то что оба класса препаратов имеют свои преимущества, выбор зависит от особенностей каждого конкретного пациента, но большинство из них все же предпочитают иДПП-4 [9].

**После 3 лет лечения метформином
приблизительно у 50% пациентов с СД
можно достичь приемлемых уровней гликемии
при монотерапии, но через 9 лет
этот показатель снижается до 25%**

Физиологически обоснована комбинация метформина и вилдаглиптина, которая позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы развития СД2. К клиническим преимуществам сочетанного использования вилдаглиптина и метформина относятся потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плеiotропных эффектов метформина, предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию β -клеток. Кроме того, в последнее время появляются данные о способности метформина усиливать синтез ГПП-1. Таким образом, метформин и вилдаглиптин могут синергично усиливать и продлевать инкретиновую активность [10].

С целью оценить эффективность и безопасность вилдаглиптина как дополнение к терапии инсулином или метформином у пациентов с неадекватным контролем СД, Т. Hirose с соавт (2015) провели 12-недельное плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы на получающих к вышеуказанной терапии вилдаглиптин 50 мг два раза в день или лечение плацебо в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $\leq 6,5\%$, $<7,0\%$ и $<7,0\%$ у пациентов с исходным уровнем HbA1c $\leq 8,0\%$, а также нормогликемии натощак через 12 нед. лечения. Для констатации любых возникающих неблагоприятных событий и серьезных нежелательных явлений или гипогликемии проводился регулярный мониторинг. Из 156 пациентов

96,8% завершили исследование (группа вилдаглиптина, $n = 76$; плацебо, $n = 75$). Демографические и клинические данные пациентов были исходно сопоставимы между группами. Добавление вилдаглиптина привело к статистически значимому снижению HbA1c во всех группах после 12 нед. лечения ($-1,01 \pm 0,06\%$, $p < 0,001$). Средний уровень гликемии натощак также снизился ($-1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,001$). Общая частота нежелательных явлений была сопоставимой между группами (вилдаглиптин – 46,2%, плацебо – 43,6%). Частота гипогликемии была низкой, о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось. В целом вилдаглиптин хорошо переносился, профиль безопасности оказался аналогичным плацебо в данной популяции пациентов [11].

Не существует консенсуса относительно лечения пациентов с СД2 с недостаточным контролем углеводного обмена с помощью двойной комбинации сахароснижающих препаратов. Рекомендуемые средства для тройной комбинированной терапии должны обладать минимальным риском побочных эффектов, таких как увеличение веса и гипогликемии. Обзор базы данных PubMed, проведенный А.Н. Barnett с соавт., имел целью определить клинические преимущества тройной комбинированной пероральной терапии СД, включающей ингибитор ДПП-4 (ноябрь 2013 г. по январь 2015 г.). Исследования включали взрослых пациентов с СД2, получавших тройную комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов, включающих иДПП-4 (в т. ч. вилдаглиптин), более 18 нед. В общей сложности в обзор были включены 17 клинических исследований, оценивающих эффективность вилдаглиптина в сочетании с метформином, сульфонилмочевой, тиазолидиндионами или ингибиторами SGLT2. При добавлении вилдаглиптина к терапии данными препаратами (тройная комбинация) улучшился гликемический контроль и отмечалась хорошая переносимость. Рост случаев гипогликемии регистрировался лишь при использовании в комбинации сульфонилмочевины. Тройная пероральная комбинация сахароснижающих препаратов, включающая вилдаглиптин, является не только допустимым вариантом лечения пациентов с СД2, но и хорошей альтернативой инсулинотерапии. Эту комбинацию оправданно назначать, когда во главу угла ставится вопрос избежания гипогликемии [12].

Хотя иДПП-4 чаще рекомендуются в качестве второй линии терапии у больных СД2, существуют убедительные данные об их успешном использовании в качестве первоначальной терапии в повседневной клинической практике

В urgentных ситуациях оправданным является введение инсулина с вилдаглиптином во избежание риска развития нарушений ритма и гипогликемий, способных усугубить развитие основного заболевания. Приводим собственные данные о применении вилдаглиптина и инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом

2-го типа и инфарктом миокарда. В исследовании приняли участие 38 больных с острым инфарктом миокарда и СД2, со средним возрастом $57,4 \pm 4,7$ года, госпитализированных в отделение кардиореанимации с инфарктом миокарда и имеющих декомпенсацию углеводного обмена. Средний уровень гликемии в момент поступления составил $13,7 \pm 3,8$ ммоль/л, средний уровень гликированного гемоглобина, определенный в дальнейшем, составил $8,1 \pm 0,6\%$. Группу контроля составили 18 пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа, средний возраст $58,2 \pm 3,9$ года. Пациентам основной группы была назначена сахароснижающая терапия вилдаглиптином вкупе с режимом низких доз инсулина, группе контроля – инсулинотерапия (в обеих группах – только инсулин короткого действия). Безопасность терапии оценивалась по количеству и тяжести гипогликемических состояний реакций (клинически или лабораторно при снижении уровня гликемии ниже 3,3 ммоль/л). У пациентов, получающих вилдаглиптин с инсулинотерапией, число гипогликемических реакций в течение 2 суток составило 9,7%, в контрольной группе – 12,9%. Нарушения сердечного ритма в основной группе отмечены у 17,5%, в группе контроля – 24,1% пациентов. Средняя доза вводимого инсулина в основной группе была на 14,6% меньше, чем в группе сравнения. Следовательно, комбинированная терапия углеводного обмена вилдаглиптином и инсулином у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом представляется более эффективной и безопасной, чем монотерапия инсулином с использованием режима малых доз [13].

Изучая профиль безопасности вилдаглиптина в отношении сердечно-сосудистых рисков, кардиоваскулярных событий и сердечной недостаточности у пациентов с СД2, G. McInnes с соавт. (2015) провели ретроспективный метаанализ 40 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований вилдаглиптина (суммарно – 17 446 пациентов). Первичной конечной точкой было возникновение серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая летальность). Вновь развившиеся кардиоваскулярные события (в т. ч. требующие госпитализации) являлись вторичной конечной точкой. Отношение рисков (ОР) для вилдаглиптина (50 мг однократно или два раза в день) по сравнению с иными иДПП-4 и плацебо было рассчитано с использованием метода Мантель – Хензела. Из 17 446 пациентов 9 599 получили вилдаглиптин, 7 847 вошли в группу сравнения. Средний возраст пациентов составил 57 лет, индекс массы тела – $30,5 \text{ кг/м}^2$ (около 50% страдали ожирением), уровень гликозилированного гемоглобина – 8,1%, стаж СД2 – 5,5 года. Подтвержденные кардиоваскулярные события имели место у 41 (0,43%) пациента, получающего вилдаглиптин, и 32 (0,45%) – у получающих иные иДПП-4 (ОР: 1,08 (95% ДИ 0,68–1,70)). Этот крупный метаанализ показал, что применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Кроме того, данный анализ не обнару-

жил повышения риска развития сердечной недостаточности у пациентов, получающих вилдаглиптин [14].

СД является одним из факторов риска развития атеротромбоза. S. Khan с соавт. (2015) попытались изучить в эксперименте эффекты вилдаглиптина на факторы свертывания крови, ассоциированные с СД. Исследование проводилось в течение 3 нед., определялись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, уровень фибриногена и воспалительные маркеры, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли TNF-альфа и липидный профиль, уровни тромбоцитов и лейкоцитов, фибринолитическая активность плазмы. Вилдаглиптин значительно снижал уровни холестерина, триглицеридов, фибриногена, С-реактивного белка и фактора TNF-альфа, увеличивал АЧТВ. Как видно из данного исследования, вилдаглиптин оказывал влияние на биомаркеры, связанные с прогрессированием тромбоза, он способен предотвращать развитие тромбоза, воспаления и гиперкоагуляции, связанные с СД [15].

Ингибиторы ДПП-4 – класс препаратов, который не уступает сульфонилмочевине по эффективности, но не вызывает гипогликемии или увеличения веса, лишен множества побочных эффектов и, как показали большие проспективные исследования, не увеличивает сердечно-сосудистых рисков

Вилдаглиптин оказывает благотворное воздействие на функцию эндотелия. Исследование Cosenso- L.N. Martin с соавт. (2015) было направлено на оценку влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия и артериальную жесткость у больных с СД2 и артериальной гипертензией. 50 пациентов в возрасте свыше 35 лет с СД2 и АГ без сердечно-сосудистых заболеваний были случайным образом распределены на две группы: 1-я группа получала вилдаглиптин с метформином, 2-я группа – глибенкламид с метформином. Определялись уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, АЛТ, С-реактивного белка и микроальбуминурии. Проводилось 24-часовое мониторирование артериального давления, а также оценка функции эндотелия и артериальной жесткости в обеих группах до и через 12 нед. от начала лечения. Полученные результаты продемонстрировали, что вилдаглиптин улучшает функцию эндотелия у больных с СД 2-го типа и гипертензией по сравнению с получающими глибенкламид независимо от степени гликемического контроля [16].

СД тесно ассоциирован с ишемической болезнью сердца либо посредством прямого воздействия гипергликемии, либо опосредованно через дислипидемию. M.R. Hissa с соавт. (2015) сравнили эффекты вилдаглиптина и гликлазида на липидный профиль до и после стандартной углеводной нагрузки на гликемический контроль и оксидативный стресс у больных СД2, получающих метформин и не имеющих адекватного гликемического кон-

троля. В 16-недельном исследовании 36 пациентов были рандомизированы на получающих гликлазид в дозе 30–120 мг/сут или вилдаглиптин 100 мг/сут. В конце исследования у получающих вилдаглиптин отмечался более высокий уровень ЛПВП по сравнению с получающими гликлазид (62,3 против 51,3 мг/дл, $p = 0,021$); также отмечалось уменьшение веса у пациентов, получающих вилдаглиптин и увеличение – в группе гликлазида (-0,3 против 1,4 кг, $p = 0,048$). Уровни HbA1c оказались ниже в группе вилдаглиптина по сравнению с получающими гликлазид (-1,7 против +2,3%, $p = 0,031$), однако различий в количестве пациентов, достигших целевого гликозилированного гемоглобина <7%, не отмечалось (50 против 61,1%, $p = 0,738$). Только в группе вилдаглиптина в конце исследования оказались сниженные значения эндогенного инсулина (599,6 против 705,59 пг/мл в начале исследования, $p = 0,021$), глюкагона (46,6 против 65,2 пг/мл, $p = 0,004$) и малонового диальдегида – маркера оксидативного стресса (8,0 против 9,0 нмоль/мл, $p = 0,035$). Пациенты, получающие вилдаглиптин, продемонстрировали более высокий уровень ЛПВП в конце исследования, отрицательную динамику веса, снижение уровней инсулина, глюкагона и маркеров оксидативного стресса [17].

Артериальная гипертензия и СД2 являются одними из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакотерапия СД должна не только улучшить контроль гликемии, но и обеспечить глюкозозависимые сердечно-сосудистые эффекты. Центральное аортальное систолическое артериальное давление является важным параметром оценки сердечно-сосудистого риска. Описан эффект вилдаглиптина на центральное аортальное САД у 54-летней женщины с гипертензией и СД. До и после назначения вилдаглиптина ей была выполнена аппланационная тонометрия, которая косвенно оценивает артериальную жесткость путем расчета центрального аортального САД и индекса аугментации. После 3 мес. лечения вилдаглиптином центральное САД и индекс аугментации достоверно снизились. Кроме того, улучшился гликемический контроль. Этот случай демонстрирует независимый позитивный эффект вилдаглиптина на параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и СД [18].

иДПП-4 оказывают основное действие с помощью инкретинового механизма, но эффекты вилдаглиптина на липидный обмен остаются необъясненными. Цель исследования M. Mасаuley с соавт. (2015) заключалась в изучении воздействия вилдаглиптина на стеатоз печени, маркерами которого служили изменения уровня печеночных триглицеридов и чувствительности к инсулину. В 6-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование были включены 44 пациента с СД 2-го типа и уровнем гликозилированного гемоглобина $\leq 7,6\%$, находящиеся на терапии метформином. Им был добавлен вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в день или плацебо в течение 6 мес. Оценивались уровни триглицеридов печени и чувствительность к инсулину. Среднее содержание уровня триглицеридов натощак снизилось на 27% в группе вилдаглиптина ($7,3 \pm 1,0\%$ (базовый

уровень)) до $5,3 \pm 0,9\%$ (конечная точка), в группе плацебо никаких изменений не отмечалось ($p = 0,013$). В группе вилдаглиптина средняя концентрация глюкозы в плазме натощак снизилась на $-1,0$ ммоль/л ($p = 0,018$) по сравнению с плацебо; уровень аланинаминотрансферазы снизился с $27,2 \pm 2,8$ до $20,3 \pm 1,4$ МЕ/л ($p = 0,0007$). Чувствительность к инсулину оставалась сходной в каждой группе в начале исследования ($3,24 \pm 0,30$ против $3,19 \pm 0,38$ мг/кг/мин) и в дальнейшем не изменилась (скорректированное среднее изменение $0,26 \pm 0,22$ против $0,32 \pm 0,22$ мг/кг/мин; $p = 0,86$). Средняя масса тела снизилась на $1,6 \pm 0,5$ против $0,4 \pm 0,5$ кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно ($p = 0,08$). Это исследование показало, что терапия вилдаглиптином в течение 6 мес. приводит к клинически значимому снижению уровня печеночных триглицеридов, не связанному с изменением массы тела и периферической чувствительности к инсулину [19].

Экспериментальные данные продемонстрировали позитивные эффекты применения вилдаглиптина при циклоsporин-индуцированной гепатотоксичности. Функцию печени оценивали путем измерения сывороточных уровней АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и альбумина, маркеров окислительного стресса, а также гистопатологических изменений. О циклоsporин-индуцированной гепатотоксичности свидетельствовало увеличение сывороточных уровней АСТ, АЛТ и γ GT, уменьшение сывороточного альбумина и значительные изменения в архитектонике печени. Кроме того, отмечалось значительное увеличение уровней тиобарбитуровой кислоты, снижение концентрации супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона, повышенная экспрессия белков Bax и Bcl2, высокая активность транскрипционного фактора NF- κ B и повышенная концентрация ДПП-4. После назначения вилдаглиптина значительно улучшились все биохимические параметры, вызванные введением циклоspорина. Следовательно, вилдаглиптин обладает высоким потенциалом гепатопротекции путем снижения окислительного стресса, активности ДПП-4, апоптоза и воспаления [20].

Физиологически обоснована комбинация метформина и вилдаглиптина, которая позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы развития СД2

Выбор пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и хронической почечной недостаточностью (ХПН) крайне ограничен. Опубликованы несколько исследований, оценивающих долгосрочный гликемический контроль с использованием вилдаглиптина у больных СД с терминальной стадией ХПН. В частности, J. Meigs с соавт. (2015) оценивали безопасность и эффективность терапии вилдаглиптином в течение 2 лет у пациентов с СД2 и ХПН. В исследовании приняли участие пациенты с ХПН, нуждающиеся в диализе, с уровнем фруктозамина

$\geq 20\%$. Им назначался вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 2 лет; оценивалась динамика сухого веса и уровни фруктозамина. 32 пациентам (24 мужчинам и 8 женщинам) в возрасте от $68,3 \pm 1,9$ года был исходно назначен вилдаглиптин 50 мг один раз в день, но у 15 из них доза была в дальнейшем увеличена до 50 мг два раза в день. Уровень фруктозамина через 2 года значительно снизился (на $2,6 \pm 0,6\%$; с $22,4 \pm 0,6\%$ от начала исследования до $19,8 \pm 0,4\%$). У 15 (46,9%) из 32 пациентов уровень фруктозамина составил $<20\%$. Сухой вес изменился незначительно (на $1,3 \pm 0,8$ кг в течение 2 лет). Побочных эффектов, связанных с лечением вилдаглиптином, не отмечалось. Таким образом, вилдаглиптин является перспективным и безопасным методом лечения у пациентов с СД2 и ХПН [21].

Фармакотерапия СД должна не только улучшать контроль гликемии, но и обеспечить глюкозозависимые сердечно-сосудистые эффекты

Е. Bekiari с соавт. (2015) провели систематический обзор и метаанализ информации, посвященный эффективности и безопасности вилдаглиптина для лечения СД2; использовались базы поиска MEDLINE, EMBASE, Кохрановская библиотека и веб-сайт производителя препарата для рандомизированных контролируемых испытаний вилдаглиптина у пациентов с СД 2-го типа. В метаанализ были включены 69 исследований, в которых приняли участие 28 006 пациентов. По сравнению с плацебо уровень HbA1c на терапии вилдаглиптином достоверно снижался без увеличения риска гипогликемии (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,59 до 1,16). Вилдаглиптин не увеличивал частоту панкреатита (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,37 до 2,53), других серьезных нежелательных явлений (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,88 до 1,09) или летального исхода (ОР 1,10, 95% ДИ от 0,75 до 1,61). Отношение шансов (ОШ) развития сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составило 0,77 (95% ДИ от 0,46 до 1,30) и 0,91 (95% ДИ от 0,73 до 1,14) соответственно. Таким образом, вилдаглиптин является эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с СД 2-го типа как в моно-, так и комбинированной терапии [22].

Чтобы оценить риск развития инфекций при лечении больных СД2 вилдаглиптином, W. Yang с соавт. (2015) провели поиск с помощью электронных баз данных, где критериями включения были длительность исследования у пациентов с СД2 не менее 12 нед. и наличие у них данных об инфекциях, развившихся в период лечения сахароснижающим препаратом. Из 2 181 найденных в базе исследований 74 были включены в окончательный анализ. Риск развития инфекции для вилдаглиптина оказался сопоставимым с плацебо (ОР = 0,97, 95% ДИ, 0,91 до 1,04, $p = 0,40$), метформином (ОР = 1,22, 95% ДИ, от 0,95 до 1,56, $p = 0,12$), сульфонилмочевинной (ОР = 1,09, 0,93 до 1,29, $p = 0,29$), тиазолидиндионами (ОР = 0,86, 95% ДИ, от

0,65 до 1,14, $p = 0,29$) и ингибиторами альфа-глюкозидаз ($OR = 1,03$, 95% ДИ от 0,33 до 3,22, $p = 0,96$). Таким образом, подтверждена безопасность лечения вилдаглиптином и в этом отношении [23].

Управление диабетом во время соблюдения постов (в частности, Рамадана) является сложной задачей для врача с точки зрения минимизации риска гипогликемии. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины, которые несут высокий и значительный риск гипогликемии, вилдаглиптин продемонстрировал более низкий риск ее развития во время поста, когда вынужденно соблюдается диетический режим. Врач должен брать во внимание сахароснижающее действие препаратов во время соблюдения постов, особенно их прием натошак, чтобы минимизировать риск гипогликемии у пациентов с СД2. Тяжелые эпизоды гипогликемии отмечались в ряде исследова-

ний, посвященных использованию сульфонилмочевины и тиазолидиндионов во время поста. Исследование К.М. Aziz (2015) убедительно продемонстрировало безопасность, эффективность и низкий риск гипогликемии, связанный с приемом вилдаглиптина [24].

Таким образом, вилдаглиптин успешно применяется в качестве инициации или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа, обладает плейотропным действием, обеспечивает сердечно-сосудистую безопасность, эффективен при патологии печени и почек, оказывает позитивное воздействие при артериальной гипертензии и нарушениях липидного обмена, имеет низкий риск гипогликемий. Это обеспечивает возможность его использования при коморбидной патологии и определяет высокую приверженность пациентов к такому лечению.



ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 7. М., 2015.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. М., 2010. С. 92.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011, 704 с.
- Chen XW, He ZX, Zhou ZW, Yang T, Zhang X, Yang YX, Duan W, Zhou SF. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015 Jul 15. doi: 10.1111/1440-1681.12455.
- Garber A et al. "Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea". *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, 10: 1326-463.
- Анциферов МБ. Клинические аспекты применения ИДПП-4 в комбинации с метформином: преимущества для разных групп пациентов. *Фарматека*, 2011, 3(216): 50-55.
- Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015 Sep 29, 14: 129. doi: 10.1186/s12933-015-0294-0.
- Yavropoulou MP, Pikilidou M, Kotsa K, Michopoulos A, Papakonstantinou E, Yovos JG. Efficacy and tolerability of vildagliptin as first line treatment in patients with diabetes type 2 in an outpatient setting. *J Diabetes Metab Disord*, 2015 Aug 22, 14: 68. doi: 10.1186/s40200-015-0194-6.
- Deacon CF, Lebovitz HE. A Comparative Review of DPP-4 Inhibitors and Sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Nov 24. doi: 10.1111/dom.12610.
- Bosi E, 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: 890-95.
- Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I. Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on to Insulin with or without Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 12-week, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Ther*, 2015 Dec, 6(4): 559-571.
- Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, Kalra S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1919-31. doi: 10.1185/03007795.2015.1081589.
- Моргунов Л.Ю. Возможность применения вилдаглиптина в комбинации с инсулинотерапией у пациентов с острым инфарктом миокарда. Материалы IV Международного Форума кардиологов и терапевтов. Москва, 2014, стр. 145.
- McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Nov, 17(11): 1085-92. doi: 10.1111/dom.12548.
- Khan S, Khan S, Panda BP, Akhtar M, Najmi AK. Potential effects of vildagliptin on biomarkers associated with prothrombosis in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*, 2015 Dec, 19(12): 1607-16. doi: 10.1517/14728222.2016.1086338.
- Cosenso-Martin LN, Giollio-Junior LT, Martinelli DD, Cesarino CB, Nakazono MA, Cipullo JP, Vilela-Martin JF. Twelve-week randomized study to compare the effect of vildagliptin vs. glibenclamide both added-on to metformin on endothelium function in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetol Metab Syndr*, 2015 Aug 26, 7: 70. doi: 10.1186/s13098-015-0062-z.
- Hissa MR, Cavalcante LL, Guimarães SB, Hissa MN. A 16-week study to compare the effect of vildagliptin versus gliclazide on postprandial lipoprotein concentrations and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetol Metab Syndr*, 2015 Jul 11, 7: 62. doi: 10.1186/s13098-015-0058-8.
- Cosenso-Martin LN, Giollio-Junior LT, Vilela-Martin JF. DPP-4 Inhibitor Reduces Central Blood Pressure in a Diabetic and Hypertensive Patient: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, 2015 Jul, 94(27): e1068. doi: 10.1097/MD.0000000000001068.
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, Foley JE, Taylor R. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015 Apr, 100(4): 1578-85. doi: 10.1210/jc.2014-3794.
- El-Sherbeeny NA, Nader MA. The protective effect of vildagliptin in chronic experimental cyclosporine A-induced hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015 Aug 24: 1-6. [Epub ahead of print]
- Mera J, Okada E, Okuda M, Ota T, Sibata S, Uchida S. Long-term efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *J Diabetes Metab Disord*, 2015 Nov 5, 14: 83. doi: 10.1186/s40200-015-0214-6.
- Bekiaris E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, Mainou M, Rika M, Boura P, Tsapas A. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 2015 Dec 29. Epub ahead of print.
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015 Sep 29. doi: 10.1002/dmrr.2723.
- Aziz KM. Fasting during Ramadan: efficacy, safety, and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015 Apr 16, 8: 207-11. doi: 10.2147/DMSO.S54683.