

Ингибиторы ДПП-4 и гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Проф. Ю.Ш. ХАЛИМОВ

DPP-4 inhibitors and hypoglycemia in the patients with type 2 diabetes mellitus

YU.SH. KHALIMOV

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Количество гипогликемий остается достаточно высоким в популяции больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), особенно у получающих традиционную сахароснижающую терапию. Гипогликемия является одним из наиболее частых нежелательных явлений, с которыми сталкивается врач при лечении СД2. Вместе с тем появляются новые возможности в терапии СД2, позволяющие избежать развития этого состояния.

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет 2-го типа, тяжелая гипогликемия, инкретины.

The incidence of hypoglycemia remains rather high among the population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) especially in those treated with the traditional oral hypoglycemic agents. Hypoglycemia is one of the most frequent adverse events encountered by a physician dealing with diabetic (DM2) patients. At the same time, the novel approaches are currently available that allow this clinical condition to be avoided.

Key words: hypoglycemia, type 2 diabetes mellitus, severe hypoglycemia, incretins.

В последние годы значительно возросло количество исследований, посвященных изучению негативного влияния гипогликемий на качество и продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Это связано с тем, что гипогликемия является одним из наиболее частых нежелательных явлений, с которыми сталкивается врач при интенсификации лечения больных СД. Независимо от тяжести гипогликемии, они приводят к снижению качества жизни больных, нарастанию массы тела, развитию деменции, судорожного синдрома, увеличивают частоту госпитализаций и затраты на лечение СД, а также способствуют увеличению риска травматизма [1–4]. Повторные эпизоды гипогликемии, даже легкой степени, способствуют формированию у больных (особенно пожилых) феномена нарушенного распознавания гипогликемии [5, 6]. Однако лишь тяжелые гипогликемии (ТГ), критерием которых является необходимость участия других лиц в помощи больному [2, 7], тесно ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий и летальностью [1, 3, 5]. ТГ оказывают существенное негативное влияние на состояние углеводного обмена, что связано со снижением комплаентности больных к лечению и нарушением диетических рекомендаций. Наконец, преимущественно ТГ являются одной из причин клинической инертности, в том числе «психологической инсулинорезистентности» врачей, что позволило многим авторам считать данный фактор важнейшим барьером для достижения целей гликемического контроля [1, 2].

Частота ТГ у больных СД2, по данным разных авторов [2, 3, 5], значительно варьирует, что зависит от ряда факторов: характера исследования, интенсивности терапии, а также используемых сахароснижающих препаратов (наиболее часто ТГ выявлялись при применении инсулина и препаратов сульфонилмочевины) и индивидуальных особенностей пациентов (уровень образования, продолжительность диабета, наличие коморбидной патологии, наличие микро- и макроангиопатий и др.). Так, в исследовании UKPDS частота ТГ у больных СД2 при стандартной терапии (уровень глюкозы крови натощак — ГКН от 6,1 до 15 ммоль/л) в среднем составила 0,7%, а в более поздних проспективных исследованиях варьировала от 1,5 до 5,1% (табл. 1).

В наблюдательном исследовании RECAP-DM (Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management) (европейская популяция) [8] от 5 до 6% пациентов при пероральной терапии испытывали в течение 1 года эпизоды гипогликемии, требующей медицинской помощи. В другом аналогичном исследовании [9] длительностью 6 мес среди пациентов СД2, получавших комбинацию метформина и сульфонилмочевины, ТГ выявлялась в 4% случаев.

Представляют интерес данные крупного проспективного популяционного исследования в Германии, посвященного сравнению частоты ТГ среди больных СД в периоды с 1997–2000 и 2007–2010 гг. [4]. За 10 лет произошло существенное увеличение частоты ТГ — с 0,68 до 0,83% ($p < 0,001$), что, по мнению авторов, объясняется проведением более ин-

Таблица 1. Частота тяжелых гипогликемий в проспективных исследованиях, посвященных сравнению интенсивной и традиционной сахароснижающей терапии

Исследование	Стандартная терапия	Интенсивная терапия	Цели гликемического контроля (традиционный/интенсивный)	Период наблюдения (лет)
UKPDS	8/1138 (0,7%)	33/3071 (1,1%)	ГКН 6,1—15,0 <6,0 ммоль/л	10,0
ACCORD	261/5123 (5,1%)	830/5128 (16,2%)	HbA _{1c} 7—7,9/ <6,0%	3,5
VADT	28/899 (3,1%)	76/892 (8,5%)	HbA _{1c} <9/ <6,0%	5,6
ADVANCE	81/5569 (1,5%)	150/5571 (2,7%)	Местные стандарты/HbA _{1c} ≤6,0%	5,0

тенсивной антигипергликемической терапии с целью достижения целевых уровней HbA_{1c} (<6,5%), увеличением числа применяемых препаратов (в среднем с 3,3 до 7,7 у 1 пациента), а также нарастанием у обследованных частоты коморбидной патологии.

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что интенсификация сахароснижающей терапии значительно увеличивает риск развития как гипогликемий в целом, так и ТГ. Наиболее показательными оказались результаты исследования ACCORD, продемонстрировавшие, что достижение строгого гликемического контроля (целевой уровень HbA_{1c} <6%) сопровождается увеличением частоты ТГ в 3 раза [10]. Аналогичные данные получены в исследованиях VADT (возрастание частоты ТГ с 3,1 до 8,5%) и ADVANCE (с 1,5 до 2,7%) [11, 12].

Общепринятым предиктором ТГ у больных СД2, несмотря на весьма ограниченную доказательную базу, считается нарушенное распознавание гипогликемий. Так, показано, что бессимптомная гипогликемия существенно повышает относительный риск развития ТГ [13, 14]. Перенесенная ранее ТГ также является сильным предиктором будущих эпизодов гипогликемий. Гипогликемия, потребовавшая госпитализации, ассоциировалась с возрастанием в 3—9 раз риска развития у больных повторных ТГ [15].

Следует отметить, что индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с более низким риском развития ТГ. Так, в исследовании ACCORD ИМТ у больных СД2 >30 кг/м² снижал риск ТГ на 35% по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м² [10]. Аналогичные результаты получены в исследовании ADVANCE: снижение ИМТ на 1 кг/м² сопровождалось снижением риска ТГ на 5% [11].

Значимым фактором риска ТГ является возраст: в исследованиях ACCORD и ADVANCE частота ТГ на каждый дополнительный год жизни увеличилась на 3 и 5% соответственно [15]. Другое популяционное ретроспективное когортное исследование [16], включавшее 20 000 пациентов, показало, что у лиц старше 70 лет по сравнению с больными 65—69 лет относительный риск (ОР) ТГ увеличивается на 10%, у пациентов старше 75 лет — на 50% и у пациентов 76—80 лет — на 80%.

Другим важным предиктором ТГ является продолжительность заболевания. Так, в исследовании ADVANCE каждый дополнительный год заболевания сопровождался увеличением риска ТГ на 2%. В исследовании ACCORD у лиц с длительностью диабета от 11 до 15 лет частота ТГ, хоть и незначимо, возрастала на 6%, тогда как при длительности заболевания более 16 лет ОР ТГ увеличивался на 37%.

В ряде исследований оценена прогностическая значимость нарушенной функции почек у больных СД2 в отношении развития ТГ. Результаты ACCORD показали, что наличие у больного таких факторов, как протеинурия (соотношение суточной экскреции альбумина к креатинину >300) или увеличение сывороточного уровня креатинина >115 мкмоль/л ассоциируется с возрастанием риска ТГ в 1,7 раза [11]. В исследовании ADVANCE повышение уровня креатинина в крови на 1 мкмоль/л сопровождалось увеличением риска ТГ на 1% [15].

Одним из факторов, ассоциированных с риском ТГ, является уровень образования пациента. Так, лица с неполным средним образованием имели на 74% выше ОР развития ТГ; возраст завершения базового образования негативно связан с частотой ТГ [10, 11]. Вместе с тем в проспективном когортном исследовании, включавшем 616 пациентов, «образование выше первичного» являлось независимым предиктором ТГ с возрастанием риска на 65% [17]. На взгляд авторов [17], это может объясняться тем, что более образованные пациенты с СД2 стремятся достичь более строгого контроля гликемии и им более доступны частые физические тренировки как элемент здорового образа жизни, но одновременно и как фактор риска развития гипогликемий. Для такой группы пациентов особенно важно назначать терапию с низким риском развития гипогликемий.

В исследовании ACCORD наличие микроангиопатии в анамнезе коррелировало с умеренным увеличением риска ТГ, а в исследовании ADVANCE микроангиопатия в анамнезе сопровождалась двукратным увеличением риска ТГ. Тесная ассоциативная связь периферической нейропатии, а также ulcerации нижних конечностей и ТГ была выявлена и в других исследованиях [17].

В ряде работ проведена оценка деменции как фактора риска ТГ. Так, сохранный уровень когнитивных функций, исследованный с помощью спе-

«Прямое» влияние гипогликемии на риск сердечно-сосудистых событий



Рис. 1. «Прямые» эффекты гипогликемии на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД2.

циального опросника, отрицательно коррелировал с развитием ТГ [11]. В другом популяционном проспективном исследовании среди больных СД2 в возрасте 70 лет и старше показано, что у пациентов с деменцией риск ТГ возрастает в 3 раза [18].

Обсуждается и прогностическая роль генетических маркеров, семейного положения, курения, употребления алкоголя, а также большого числа антигипергликемических и других препаратов (например, ингибиторов АПФ). Однако данные достаточно противоречивы и пока не позволяют сделать однозначных выводов.

Сравнительно недавно показано, что чрезмерно агрессивная терапия лечения СД2 (когда за 6 мес лечения комбинацией из 3 пероральных сахароснижающих препаратов было достигнуто снижение HbA_{1c} с 10,2 до 6,7%) сопровождалась не только увеличением частоты гипогликемий на одного больного (до 3,2 эпизодов в месяц), но и нарушением симпатико-адреналового контррегуляторного ответа — самостоятельного фактора риска ТГ [19].

Чрезвычайно важное с клинической точки зрения значение имеет вопрос о связи ТГ со смертностью пациентов с СД2. Известно, что при СД2 основными причинами гибели, на долю которых приходится более 60—70% летальных исходов, являются сердечно-сосудистые осложнения: нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокар-

да, аритмии и внезапная смерть [1, 2]. Снижение уровня глюкозы крови ниже физиологического приводит к запуску патофизиологических реакций, включающих активацию факторов воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и др.), повышение симпатико-адреналовой активности, изменение коагулирующих свойств крови и развитие эндотелиальной дисфункции [2]. Совокупность указанных факторов может приводить к тромбозу и тромбоэмболиям артерий с развитием ишемии и инфаркта миокарда, ишемическому или геморрагическому инсульту, нарушениям сердечного ритма и внезапной смерти (рис. 1). Вместе с тем данные о гипогликемии как причине кардиоваскулярной смерти у пациентов с СД2 остаются противоречивыми. Значительная вариабельность результатов может объясняться как использованием различных протоколов исследования, лабораторных и клинических критериев оценки гипогликемий, так и разными методическими подходами к их выявлению, уровнем подготовки медицинского персонала и особенностями обследованных пациентов.

Серьезные кардиоваскулярные события у больных СД2 как прямые последствия ТГ встречаются редко. В исследовании UKPDS [15] лишь одна смерть больного с СД2 (на более чем 27 000 пациенто-лет) в группе интенсивной терапии была ассоциирована с гипогликемией.

Наиболее мощным толчком к активному изучению проблемы фатальных последствий ТГ послужили результаты крупнейших проспективных исследований текущего столетия — ACCORD, VADT, ADVANCE, в которых проверялась возможность снижения риска макроангиопатий и связанных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 путем многолетнего поддержания строгого гликемического контроля.

Исследование UKPDS показало, что интенсификация терапии у больных СД2 со снижением уровня HbA_{1c} с 7,9 до 7,0% достоверно уменьшает риски нефропатии, ретинопатии, нейропатии в среднем на 25% [1, 2]. Однако в данном исследовании не доказана протективная роль достижения и поддержания целевого уровня HbA_{1c} в отношении рисков сердечно-сосудистых событий у больных СД2. В исследовании ACCORD [10] рандомизировали 10 250 больных СД2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с высоким кардиоваскулярным риском, которые были разделены на группы интенсивного контроля гликемии и стандартного лечения. Это исследование было прекращено раньше намеченного срока из-за значительного увеличения в группе интенсивного лечения смертности от всех причин (на 22%) и сердечно-сосудистой смертности (на 35%). Независимо от избранной стратегии лечения, среди пациентов, перенесших ТГ, смертность существенно превышала аналогичный показатель у больных без ТГ. Тем не менее, несмотря на более высокую частоту ТГ в группе интенсифицированной терапии, ОР смерти, связанный с ТГ, в группе стандартной терапии оказался более чем в 2 раза выше значений ОР у больных интенсивного лечения [10, 15]. Полученные данные дают основание полагать, что ТГ у отдельных категорий больных СД2 теснее ассоциирована с летальностью, чем с используемыми стратегиями лечения. К категориям больных с более высоким риском развития фатальных последствий ТГ, согласно анализу результатов ACCORD [20], были отнесены больные женского пола, афроамериканцы, пациенты пожилого возраста и с длительным анамнезом СД, а также лица с более высокими уровнями HbA_{1c} и повышенной экскрецией альбумина. Достижение жестких целей гликемического контроля осуществлялось по принципу «любыми средствами и любой ценой» и не позволяло дать объективную оценку причин повышенной смертности больных. Так, более 90% больных в группе интенсивного контроля получали росиглитазон, который впоследствии был запрещен к применению во многих странах из-за негативного влияния на сердечно-сосудистую смертность. Кроме того, более 60% больных группы интенсивной терапии одновременно получали от 3 до 5 пероральных сахароснижающих препаратов (часто дополнительно к проводимой инсу-

линотерапии). Исследование ACCORD наглядно продемонстрировало негативные последствия «лечения до цели» больных СД2.

Исследование ADVANCE включало 11 140 пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или высоким кардиоваскулярным риском, которые получали интенсивную (гликлазид МВ в виде моно- или комбинированной терапии) или стандартную терапию без гликлазида. В данном исследовании ТГ также чаще наблюдались в группе интенсивного контроля. Так, за 5-летний период наблюдения по меньшей мере 1 эпизод ТГ был установлен у 2,7% пациентов группы интенсивного контроля и у 1,5% больных группы альтернативного лечения. ТГ сопровождалась возрастанием ОР макроvasкулярных (в 2,88 раза) и больших микроvasкулярных событий (в 1,81 раза), а также смерти от сердечно-сосудистых причин (в 2,68 раза) или смерти от любой причины (в 2,69 раза) [11]. Основными факторами риска ТГ являлись: возраст, продолжительность СД, уровень креатинина; невысокий ИМТ, снижение когнитивных функций; применение двух сахароснижающих препаратов и более, курение, наличие выраженных микроангиопатий и интенсивная сахароснижающая терапия [3]. Среди лиц, перенесших ТГ, показатели ежегодной летальности в исследованиях ADVANCE и ACCORD оказались ниже в группе интенсивного контроля, чем в группе стандартного лечения (3,6 и 5,1% соответственно), хотя и не различались у лиц без ТГ в анамнезе.

Важно отметить, что не было выявлено хронологической взаимосвязи между ТГ и развитием каких-либо кардиоваскулярных осложнений. Так, основные макрососудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) в среднем развивались через 1,56 года, микрососудистые осложнения — через 0,99 года, а летальные исходы — через 1,05 года после перенесенного эпизода ТГ. При этом не было доказано «дозозависимости» таких событий, тяжесть и частота которых существенно не возрастала после повторных эпизодов ТГ [3].

Полученные данные, хотя и не исключают прямой связи между ТГ и кардиоваскулярными событиями, могут указывать на то, что ТГ, как правило, является клиническим индикатором существования у таких пациентов других тяжелых коморбидных заболеваний (патологии желудочно-кишечного тракта, почек, легких, сердца и др.), которые служат самостоятельной причиной нежелательных явлений и летальности [3].

Результаты исследований ACCORD, VADT и ADVANCE определили необходимость смены стратегии лечения СД2 с внедрением индивидуализованного подхода к выбору целей гликемического контроля и сахароснижающих препаратов у каждого отдельно взятого пациента [21]. Так, выделяют

Таблица 2. Три целевых группы и три стратегии лечения СД2

Цель лечения (HbA _{1c} ,%)	Целевая группа	Стратегия лечения
<6–6,5	Отдельные больные молодого возраста с коротким анамнезом диабета, большой ОПЖ, без значимых ССЗ, если цель достигается без клинически значимых гипогликемий или других побочных эффектов терапии	↑ Качества жизни Минимизация риска микроАП Минимизация риска макроАП*
<7	Большинство больных СД2	↑ Качества жизни Снижение риска микроАП Снижение риска макроАП**
<7,5–8 и более	Больные: — с наличием в анамнезе тяжелых гипогликемий; — с ограниченной ОПЖ; — с тяжелыми осложнениями диабета; — с тяжелой соматической патологией; — с трудно достигаемой компенсацией, несмотря на все усилия	↑ Качества жизни

Примечание. * — требует проведения доказательных исследований; ** — доказано лишь для многофакторного управления СД2. ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, микроАП — микроангиопатии, макроАП — макроангиопатии.

три группы больных СД2, которым могут соответствовать три стратегии сахароснижающей терапии (табл. 2). Наиболее строгий гликемический контроль, близкий к показателям здоровых людей, целесообразен только у отдельных пациентов молодого возраста с коротким анамнезом диабета, без значимой сердечно-сосудистой патологии, если цель лечения может быть достигнута без риска развития ТГ и других нежелательных явлений. Данной цели соответствует стратегия, направленная на минимизацию рисков развития микро- и макроангиопатий.

У большинства больных СД2 адекватным является поддержание уровня HbA_{1c} <7%, что будет способствовать снижению риска микро- и, возможно, макроангиопатий, особенно при многофакторном подходе к управлению заболеванием с одновременной коррекцией гипергликемического фактора, артериальной гипертензии и дислипидемии. У ограниченного числа пациентов достижение и поддержание уровня HbA_{1c} до 7,5–8% или более не позволит снизить риски сосудистых осложнений, но обеспечит приемлемый уровень качества жизни (отсутствие жажды и полиурии, кожного зуда, слабости и т.д.). Основными критериями включения больных в данную группу являются: высокий риск ТГ (наличие в анамнезе ТГ, тяжелые осложнения СД, тяжелая сопутствующая патология, трудно достигаемая компенсация) и предполагаемая небольшая продолжительность жизни. Что касается последней целевой группы, то необходимо отметить, что достаточной либеральной цели следует считать обоснованными лишь при применении потенциально опасных с точки зрения рисков гипогликемий сахароснижающих препаратов (инсулины, препараты сульфаниламочевина и глиниды); эти цели нельзя признать рациональными при терапии препаратами с низким гипогликемическим потенциалом (метформин, ингибиторы ДПП-4, пиоглитазон и инкретинмиметики).

Результаты исследований ACCORD, VADT и ADVANCE также определили новую парадигму лечения СД2, в основе которой лежит безопасность (прежде всего, с точки зрения рисков гипогликемий и сердечно-сосудистых событий) как главный принцип выбора тех или иных сахароснижающих препаратов и их комбинаций [21] (рис. 2).

В современных алгоритмах лечения СД2 прочное место занял новый класс сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4 (идППП-4), что в значительной степени объясняется не только их способностью эффективно и безопасно снижать уровень гликемии, но и рядом других клинических преимуществ. Известно, что идППП-4 влияют на такие важные звенья патогенеза СД2, как дисфункция β-клеток (острая и хроническая), инсулинорезистентность, преимущественно за счет модификации секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы, а также восстановления нарушенной секреции ГПП-1 и ГИП [22].

Способность идППП-4 стимулировать секрецию инсулина без повышения рисков гипогликемии и увеличения массы тела, основанная на глюкозависимости биологического эффекта инкретиннов, делает препараты данной группы уникальными среди других секретогонов (ПСМ и глинидов), так как открывает новые перспективы в лечении больных с высоким риском ТГ [23]. Кроме того, учитывая модулирующий эффект идППП-4 на секрецию глюкагона, конечным результатом которого является одновременное снижение инсулинорезистентности и протективное в отношении гипогликемий действие [24], их применение становится привлекательным (прежде всего, в силу безопасности) способом усиления сахароснижающего эффекта у пациентов, не достигших целей лечения при монотерапии метформином или его комбинацией с препаратами сульфаниламочевина и инсулином.



Рис. 2. Факторы, определяющие индивидуализированный подход к выбору сахароснижающей терапии у больных СД2.

Одним из наиболее изученных иДПП-4 является вилдаглиптин. Анализ результатов контролируемых многоцентровых клинических исследований, включающих более чем 20 000 больных СД2, показал, что эффективность монотерапии вилдаглиптином сопоставима с другими сахароснижающими препаратами, действие которых характеризуется низким риском гипогликемий (метформином, пиоглитазоном и акарбозой) при лучших показателях переносимости [25]. Вилдаглиптин в монотерапии сохраняет высокую эффективность при гипергликемии различной выраженности без существенного риска гипогликемии, независимо от возраста и степени ожирения пациентов [26]. Согласно метаанализу 80 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших более 22 000 пациентов, получавших инкретиномиметики и иДПП-4 (2497 из которых получали вилдаглиптин в виде монотерапии), сахароснижающий эффект вилдаглиптина, оцениваемый по динамике уровней HbA_{1c} и гликемии натощак, хотя и уступал эффекту инкретиномиметиков, был наиболее выраженным среди разных препаратов своей группы [27].

Появление в арсенале врача иДПП-4 значительно облегчило ведение наиболее «сложных» больных СД2 пожилого возраста с сопутствующей патологией, особенно хронической болезнью почек (ХБП) III стадии и выше, в периоды вынужденного огра-

ничения приема пищи (например, во время некоторых религиозных обрядов). Анализ клинических исследований по оценке эффективности и безопасности вилдаглиптина в лечении СД2 у категории очень пожилых пациентов (≥ 75 лет) показал, что назначение данного препарата в течение 24 нед приводило к достоверному снижению уровня HbA_{1c} как при монотерапии, так и при комбинированной терапии без эпизодов гипогликемий в целом и ТГ в частности [28].

Вилдаглиптин является предпочтительным препаратом у больных с ХБП, которая при СД2 наблюдается примерно в 30–40% случаев [29, 30]. Так, сравнительно недавно были опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности вилдаглиптина у пациентов с различными стадиями ХБП. Исходные значения HbA_{1c} составляли в среднем 7,8% в группе с ХБП средней степени тяжести и 7,6% в группе с тяжелой ХБП. При добавлении к проводимой терапии вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут через 52 нед наблюдения уровень HbA_{1c} снизился на 0,4 и 0,7% соответственно в обеих группах, при сравнении с плацебо профилем безопасности [30]. В настоящее время вилдаглиптин разрешен в РФ и в других странах для применения у больных с ХБП средней и тяжелой (в том числе нуждающихся в заместительной терапии) степени. При этом переход с двукратного (100 мг/сут) на однократный прием

(50 мг/сут) препарата при СКФ <50 мл/мин/1,73 м² (при сохранении показателей эффективности и безопасности) является не только более удобным, но и экономичным.

Глюкозозависимость влияния вилдаглиптина на секрецию инсулина и глюкагона определила безопасность его применения в виде монотерапии у больных СД2 с минимальными нарушениями углеводного обмена. Так, у 306 больных СД2 с исходно низким уровнем HbA_{1c} (в среднем 6,7%), которые ранее не получали сахароснижающей терапии, назначение вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут в течение 104 нед привело к снижению уровня HbA_{1c} на 0,5% (на 0,3% после первого года наблюдения), без эпизодов гипогликемии [31]. По мнению авторов, нарастание различий в уровне HbA_{1c} в группах вилдаглиптина и плацебо может отражать уменьшение потери массы и функции β -клеток при раннем назначении иДПП-4.

Комбинация метформина и иДПП-4 становится серьезной альтернативой широко применяющейся до настоящего времени комбинации метформина с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) ввиду таких очевидных преимуществ, как более низкий риск гипогликемий и меньшее влияние на массу тела при сопоставимой эффективности [32]. При этом добавление вилдаглиптина к терапии метформином эффективно независимо от уровня инсулинорезистентности, ИМТ, длительности заболевания, продолжительности предшествовавшего приема метформина [33].

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности вилдаглиптина (100 мг/сут) и гликлазида (160 мг/сут) при их добавлении к исходной терапии метформином у 52 мусульман с некомпенсированным СД2 в период Рамадана (при сухом голодании пациентов в период светлого времени суток) уровни HbA_{1c} через 2 мес от начала коррекции терапии не различались, но в группе пациентов, получавших вилдаглиптин, гипогликемии встречались в 8 раз реже. За время наблюдения был выявлен 1 эпизод ТГ у пациента, получавшего терапию гликлазидом [34].

При анализе результатов лечения 3033 больных СД2, получающих комбинацию метформин+вилдаглиптин или метформин+ПСМ (гликлазид или глимепирид), достижение композитной конечной точки (уровень HbA_{1c} <7%, отсутствие гипогликемий и прибавки массы тела) отмечалось почти на 30% чаще у пациентов, получавших вилдаглиптин, особенно у лиц пожилого возраста [35].

В 2012 г. опубликованы результаты открытого проспективного исследования PROVIL (Pill burden and compliance in type 2 diabetic patients treated with vildagliptin), в которое были включены более 3800 пациентов с СД2, стажем заболевания около 6 лет и уровнем HbA_{1c} на момент включения 7,6–7,9%. Че-

рез 6 мес наблюдения по сравнению с другими комбинациями сахароснижающих препаратов было отмечено более значительное снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак в группе комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином. Различий в частоте гипогликемий между группами выявлено не было, что, по мнению авторов [36], может объясняться наблюдательным характером исследования, разнородной выборкой больных и менее строгим, чем в РКИ, контролем показателей безопасности лечения.

Эффективность и безопасность вилдаглиптина по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (метформин, ПСМ, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы α -глюкозидазы) оценивались в крупнейшем наблюдательном открытом исследовании EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin), включавшем более 45 000 пациентов из 27 стран. В целом у 55,4 и 51,3% пациентов, получавших вилдаглиптин или препараты сравнения соответственно, наблюдалось снижение HbA_{1c} более чем на 0,3% (выбранный критерий эффективности терапии) без периферических отеков, гипогликемий, желудочно-кишечных расстройств и увеличения массы тела после 12 мес лечения. Побочные эффекты были выявлены у 1503 (5,28%) больных группы вилдаглиптина и у 880 (5,73%) пациентов группы сравнения [37].

Назначение вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут больным СД2, находящимся на инсулинотерапии (без последующего титрования дозы инсулина), сопровождалось снижением среднего уровня HbA_{1c} с 8,4 до 7,9% ($p < 0,01$) и значительным уменьшением частоты гипогликемий, в том числе ТГ, по сравнению с группой, получавшей инсулин+плацебо [38]. Добавление вилдаглиптина к терапии больных СД2, получающих инсулин или его комбинацию с метформином, приводило к значимому снижению (скорректированного по группе плацебо) уровня HbA_{1c} на 0,6 и 0,8% соответственно без прироста частоты гипогликемий и прибавки массы тела [39]. Полученные данные позволяют рассматривать вилдаглиптин как дополнительную эффективную и безопасную опцию при проведении трехкомпонентной терапии у больных СД2 в случае неэффективности комбинации инсулин+метформин.

Таким образом, гипогликемия остается частым и опасным осложнением сахароснижающей терапии. Повышенный риск гипогликемии — характерный атрибут более интенсивного подхода к достижению целей гликемического контроля, что необходимо учитывать перед выбором препарата для лечения СД2 и основывать этот выбор на индивидуализированном подходе. Приоритетной стратегией эффективной терапии СД2 в ближайшем будущем будет исключение риска гипогликемии. Реализовать данную стратегию позволит более широкое применение в клинической

практике инкретиновых препаратов, и в частности иДПП-4, которые показывают сравнимую с «традиционными» метформином и ПСМ сахароснижающую активность, практически безопасны в качестве монотерапии, а при комбинации с другими препара-

тами увеличивают эффективность терапии без значимого изменения риска ТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V.* Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabet Care* 2010; 33: 1389—1394.
2. *Cryer P.E.* Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabet Care* 2012; 35: 1814—1816.
3. *Zoungas S., Patel A., Chalmers J., de Galan B.E., Li Q., Billot L., Woodward M., Ninomiya T., Neal B., MacMahon S., Grobbee D.E., Kengne A.P., Marre M.* Heller Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410—1418.
4. *Holstein A., Patzer O.M., Machalke K., Holstein J.D., Stumvoll M., Kovacs P.* Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997—2000 and 2007—2010. A German longitudinal population-based study. *Diabet Care* 2012; 35: 972—975.
5. *Bremer J.P., Jauch-Chara K., Hallschmid M., Schmid S., Schultes B.* Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes *Diabet Care* 2009; 32: 1513—1517.
6. *Brierley E.J., Broughton D.L., James O.F., Alberti K.G.* Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM* 1995; 88: 439—445.
7. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М 2011.
8. *Alvarez Guisasaola F., Toñé Povedano S., Krishnarajah G., Lyu R., Mavros P., Yin D.* Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study. *Diabet Obes Metabol* 2008; 10: Suppl 1: 25—32.
9. *Vexiau P., Mavros P., Krishnarajah G., Lyu R., Yin D.* Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabet Obes Metabol* 2008; 10: Suppl 1: 16—24.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545—2559.
11. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompont S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med* 2008; 358: 2560—2572.
12. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.* Glucose control and vascular complications in veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129—139.
13. *Akram K., Pedersen-Bjergaard U., Carstensen B., Borch-Johnsen K., Thorsteinsson B.* Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2006; 23: 7: 750—756.
14. *Quilliam B.J., Simeone J.C., Ozbay A.B.* Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther* 2011; 33: 11: 1781—1791.
15. *Bloomfield H.E., Greer N., Newman D.* Predictors and consequences of severe hypoglycemia in adults with diabetes: a systematic review of the evidence 2012; <http://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/hypoglycemia-2012.pdf>
16. *Shorr R.I., Ray W.A., Daugherty J.R.* Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681—1686.
17. *Davis T.M.E., Brown S.G.A., Jacobs I.G.* Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 5: 2240—2247.
18. *Bruce D.G., Davis W.A., Casey G.P., Clarnette R.M., Brown S.G., Jacobs I.G., Almeida O.P., Davis T.M.* Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009; 52: 9: 1808—1815.
19. *Davis S.N., Mann S., Briscoe V.J.* Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 701—709.
20. *Miller M.E., Bonds D.E., Gerstein H.C.* The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340—344.
21. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabet Care* 2012; 35: 1364—1379.
22. *Deacon C.F.* Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabet Obes Metabol* 2007; 9: Suppl 1: 23—31.
23. *Dejager S., Schweizer A.* Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management. *Diabet Ther* 2011; 2: 2: 51—66.
24. *Ahren B., Schweizer A., Dejager S.* Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94: 1236—1243.
25. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М: Дипак 2010.
26. *Dejager S., Schweizer A., Foley J.E.* Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Vascular Health Risk Management* 2012; 8: 339—348.
27. *Aroda V.R., Henry R.R., Han J.* Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 6: 1247—1258.
28. *Schweizer A., Dejager S., Foley J.E.* Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabet Obes Metabol* 2011; 13: 55—64.
29. *Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D.* Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1121—1127.

30. Kothny W, Shao Q, Groop P.H., Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabet Obes Metabol* 2012; 14: 11: 1032—1039.
31. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabet Obes Metabol* 2008; 10: 675—682.
32. Matthews D.R., Dejager S., Ahren B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabet Obes Metabol* 2010; 12: 780—789.
33. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. *Diabet Ther* 2012; 3: 1: 8 doi: 10.1007/s13300-012-0008-5.
34. Devendra D., Gohel B., Bravis V. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1446—1450.
35. Bader G., Geransar P., Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of $HbA_{1c} < 7.0\%$ without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. *Diabet Res Clin Pract* 2013; Mar 25. doi:pii: S0168-8227(13)00089-2. 10.1016/j.diabres.2013.03.011
36. Blüher M., Kurz I., Dannenmaier S., Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVIL-study. *World J Diabet* 2012; 15: 3: 9: 161—169.
37. Mathieu C., Bader G., Hagner N. Effectiveness and safety of vildagliptin compared with other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: results from a large worldwide cohort study (EDGE). Poster 863 presented at EASD 2012.
38. Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148—1155.
39. Kothny W, Foley J., Kozłowski P, Shao Q, Gallwitz B., Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Obes Metabol* 2013; 15: 3: 252—257.

Читайте в следующем номере:

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению акромегалии
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению преждевременного полового развития
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков