



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вилдаглиптин: ориентиры рационального применения для занятого врача общей практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.03.2024

Принята: 18.04.2024

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

В данном практико-ориентированном обзоре представлены рекомендации по рациональному применению вилдаглиптина – типичного представителя сахароснижающих средств из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа – при лечении сахарного диабета в амбулаторных условиях. В качестве оснований для рекомендаций использованы данные клинической фармакологии, а также результаты клинического изучения эффективности и безопасности вилдаглиптина и его фармакологической группы в целом. Представлены параметры фармакодинамики и фармакокинетики, требующие учета при рациональном клиническом применении препарата. Рассмотрены основные вопросы оценки и коррекции профиля безопасности, включая гипогликемию, влияние на массу тела, сердечно-сосудистую систему. Отражены основания для индивидуального дифференцированного применения вилдаглиптина, включая учет нарушения функции почек и печени. Обсуждено место вилдаглиптина в современной иерархии антигипергликемических средств. Сделан акцент на клинической обоснованности раннего назначения комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином. В настоящее время в условиях системы здравоохранения Беларуси вилдаглиптин является наиболее доступным препаратом среди новых сахароснижающих средств, что должно способствовать его скорейшему внедрению в широкую клиническую практику в составе двух- и трехкомпонентной фармакотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, антигипергликемические средства, вилдаглиптин, ингибиторы дипептидилпептидазы, сердечно-сосудистый риск, гипогликемия, диабетическая нефропатия

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Vildagliptin: Benchmarks of Rational Prescribing for a Busy General Practitioner

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.03.2024

Accepted: 18.04.2024

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This practice-oriented review provides recommendations for the rational use of vildagliptin, a typical representative of glucose-lowering drugs from the group of dipeptidyl peptidase type 4 inhibitors, in the treatment of diabetes mellitus in an outpatient setting. Clinical pharmacology data, as well as the results of clinical studies of the effectiveness and safety of vildagliptin and its pharmacological group as a whole, were used as the basis for the recommendations. The parameters of pharmacodynamics and pharmacokinetics that require consideration in the rational clinical use of the drug are presented. The main issues of assessing and adjusting the safety profile are described, including hypoglycemia, effects on body weight, and the cardiovascular system. The reasons for the individual differentiated use of vildagliptin are reflected, including taking into account renal and liver dysfunction. The place of vildagliptin in the modern hierarchy of antihyperglycemic agents is discussed. Emphasis is placed on the clinical validity of early prescription of combination therapy with metformin and vildagliptin. Currently, in the Belarusian healthcare system, vildagliptin is the most accessible drug among new hypoglycemic agents, which should facilitate its rapid introduction into widespread clinical practice as part of two- and three-component pharmacotherapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, antihyperglycemic agents, vildagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular risk, hypoglycemia, diabetic nephropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших достижений диабетологии в последние десятилетия явились открытие роли инкретиннов в контроле углеводного гомеостаза и последующая разработка лекарственных средств, влияющих на уровень и эффекты этих гормонов. Первый существенный успех в этом направлении заключался в разработке и внедрении в клиническую практику перорально активных ингибиторов ключевого фермента, разрушающего инкретины, – дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4). В настоящее время арсенал одобренных для клинического применения лекарственных средств этой группы насчитывает 12 молекул и продолжает расти, с определенными вариациями по доступности в различных странах. К сожалению, в Республике

Беларусь, в отличие от других стран, группа ингибиторов ДПП-4 до последнего времени была представлена ограниченно и только оригинальными препаратами зарубежного производства, которые имели высокую цену приобретения и не были включены в перечень основных лекарственных средств. В то же время действующие клинические протоколы диагностики и лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) диктуют необходимость применения ингибиторов ДПП-4 в схемах плановой фармакотерапии [1].

Появление на локальном рынке вилдаглиптина отечественного производства [2] делает реальным и насущно необходимым более активное применение средств фармакотерапии, воздействующих на систему инкретинов. Однако врачи общей практики, наделенные правом и обязанностью проведения лечения типичных случаев СД2, пока недостаточно знакомы с клинически значимыми характеристиками ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). Целью настоящего сообщения является предоставление врачу общей практики в сжатой форме практически важной информации по рациональному применению вилдаглиптина на основе анализа и обобщения современных данных клинической фармакологии, доказательной медицины, фармакоэкономики и формальной логики. Автор полагает, что эта практико-ориентированная обзорная публикация будет способствовать оптимизации процесса принятия клинических решений в условиях современной амбулаторной практики, для которой характерна многозадачность при дефиците времени и других ресурсов, включая экспертную поддержку [3].

Общая характеристика фармакотерапевтической группы и механизм действия

К открытию инкретинов привело установление того факта, что секреция инсулина в ответ на пероральное введение глюкозы превышает таковую после внутривенного введения. Оказалось, что медиаторами такого повышенного ответа являются гормоны кишечника – инкретины, среди которых наиболее изучены и считаются ключевыми глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1, GLP-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП, GIP) [4]. Фермент ДПП-4, сериновая протеаза, представленная как в кровотоке, так и в различных органах и тканях, быстро разрушает эти гормональные медиаторы. Период полувыведения ГПП-1 и ГИП в крови составляет 1–2 минуты и 7 минут соответственно [4, 5].

Биологическая роль ГПП-1 заключается в стимулировании глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации и повышении функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы, снижении секреции глюкагона, а также в задержке опорожнения желудка и ограничении потребления пищи. ГИП оказывает сходные эффекты, за исключением влияния на секрецию глюкагона, опорожнение желудка и насыщение (см. рисунок). Хотя общий уровень инкретинов при СД2 существенно не меняется, отмечены снижение чувствительности к ним бета-клеток, а также нарушения кинетики секреции, в особенности после приема пищи (постпрандиальных уровней), что приводит к снижению секреции инсулина и гипергликемии. Установление этих взаимосвязей стимулировало интенсивный поиск лекарств, способных повышать эффекты инкретинов. В результате целенаправленной фармакологической разработки были созданы эффективные при пероральном приеме высокоактивные и обратимые ингибиторы ДПП-4, положившие начало новому классу сахароснижающих средств – глиптинов – и инновационному подходу в лечении СД – терапии,



Принципиальная схема метаболизма и биологического действия инкретинов в условиях применения вилдаглиптина
Schematic diagram of the metabolism and biological action of incretins in the conditions of vildagliptin use

Примечания: DPP-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; GIP (ГИП) – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; GLP-1 (ГПП-1) – глюкагоноподобный пептид-1.

основанной на вмешательстве в систему инкретинов [6, 7]. Ингибиторы ДПП-4 в одобренных для клинического применения дозах блокируют этот фермент на 80–90%, что приводит к 2–3-кратному увеличению уровня ГПП-1 и ГИП. В присутствии глюкозы это повышение уровня инкретинов увеличивает секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови.

Вилдаглиптин был впервые одобрен для клинического применения в 2007 году и является типичным представителем класса ингибиторов ДПП-4 [8]. Поэтому при последующем изложении класс-эффектов глиптинов следует понимать, что они в полной мере относятся к вилдаглиптину. Различия в химической структуре и фармакокинетике ингибиторов ДПП-4 могут отражаться на особенностях дозирования и профиля нежелательных явлений; при наличии отличий вилдаглиптина по тем или иным аспектам рационального применения они будут также приведены далее.

Фармакокинетика

При приеме внутрь вилдаглиптин быстро всасывается с биодоступностью 85%. Пища не оказывает клинически значимого эффекта на этот процесс, поэтому согласовывать время приема препарата и пищи нет необходимости. В организме вилдаглиптин подвергается метаболизму по нескольким путям, которые не связаны с системой цитохрома P450 – известного фактора лекарственных взаимодействий. Вкупе с низкой степенью связывания с белками крови это определяет исключительно низкий потенциал нежелательных лекарственных взаимодействий (класс-эффект всех глиптинов, за исключением саксаглиптина, метаболизируемого до активного метаболита посредством CYP3A4/5). Поэтому эти препараты подходят для пациентов, у которых вызывает беспокойство полипрагмазия, что имеет место у подавляющего большинства пациентов с СД2. За исключением линаглиптина, ингибиторы ДПП-4 выводятся почками. Метаболиты вилдаглиптина также выводятся с мочой [8].

Схема применения

Вилдаглиптин одобрен для клинического применения в стандартной дозе 50 мг внутрь два раза в сутки, вне зависимости от приема пищи [2]. Титрования дозы не требуется, что удобно в обычной клинической практике. Лишь при снижении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) и при сочетанном применении с производными сульфонилмочевины требуется коррекция режима дозирования: 50 мг 1 раз в сутки.

Антигипергликемическое действие

Имеется консенсус экспертов о том, что ингибиторы ДПП-4 существенно не различаются между собой по выраженности антигипергликемического действия [6–9]. Считается, что ингибиторы ДПП-4 снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) примерно на 0,5–1% при использовании в качестве монотерапии и на 0,6–1,1% – при использовании в составе комбинированной терапии [9]. При применении глиптинов можно ожидать снижения уровня глюкозы крови натощак на 1,0–1,5 ммоль/л, а постприандиального уровня глюкозы – примерно на 3 ммоль/л. Важно, что показана

Таблица 1
Матрица сравнительной клинико-фармакологической характеристики различных классов сахароснижающих лекарственных средств при сахарном диабете 2-го типа
Table 1
Matrix of comparative clinical and pharmacological characteristics of different classes of antihyperglycemic drugs in 2 type diabetes mellitus

Группы препаратов	Антигипергликемическая активность	Риск гипогликемии	Влияние на массу тела	Влияние на клинические осложнения атеросклероза	Влияние на сердечную недостаточность	Влияние на патологию почек	Затраты на приобретение
Производные сульфонилмочевины ¹	Высокая	Высокий	Повышение	Нейтральное	Нейтральное	Нейтральное	Низкие
Метформин	Умеренная	Низкий	Нейтральное или легкое снижение	Потенциальная польза	Нейтральное	Нейтральное	Низкие
Тиазолидиндионы ²	Высокая	Низкий	Повышение	Потенциальная польза (пиоглитазон)	Риск	Нейтральное	–
Ингибиторы ДПП-4	Умеренная	Низкий	Нейтральное	Нейтральное	Потенциальный риск (саксаглиптин, алоглиптин)	Нейтральное	Низкие ³
Ингибиторы НГЛТ-2	Умеренная	Низкий	Снижение	Потенциальная польза	Польза	Польза	Высокие
Агонисты рецепторов ГПП-1	Высокая	Низкий	Выраженное снижение	Польза	Нейтральное	Польза	Очень высокие
Инсулин	Высокая	Высокий	Повышение	Нейтральное	Нейтральное	Нейтральное	Умеренные или высокие ⁴

Примечания: ¹ второе поколение; ² в Республике Беларусь в настоящее время не зарегистрированы; ³ генерик; ⁴ аналоги инсулина; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

также способность вилдаглиптина улучшать показатели variability гликемии, которым, наряду с HbA1c, придается все большее клиническое значение [10].

Риск гипогликемии

Профиль безопасности фармакологических препаратов играет важную роль для обоснованности их клинического применения, особенно когда эти препараты используются для терапии хронических заболеваний, требующих пожизненного лечения, таких как СД2. Эпизоды гипогликемии являются общепризнанной проблемой проведения антигипергликемической терапии, причем такие средства, как производные сульфонилмочевины и препараты инсулина, являются наиболее сложными в этом отношении (табл. 1) [11]. Тяжелая гипогликемия имеет наиболее значимые медицинские, социальные и экономические последствия и является основной проблемой при оценке баланса риска и пользы любой сахароснижающей терапии.

Глиптины имеют один из самых низких рисков возникновения эпизодов гипогликемии, что объясняется четкой зависимостью их действия от уровня глюкозы. Кроме того, практически полное ингибирование фермента ДПП-4 в рекомендованных диапазонах доз объясняет, почему глиптины не вызывают гипогликемии даже при случайной передозировке или снижении почечной функции. Как правило, риск гипогликемии проявляется лишь при применении ингибиторов ДПП-4 в составе комбинированной сахароснижающей терапии, что требует рационального подхода к маневру дозой препаратов – компаньонов глиптинов, прежде всего производных сульфонилмочевины и инсулина (см. ниже).

Влияние на массу тела

Масса тела при СД2 коррелирует со степенью инсулинорезистентности и является доступным, хотя и ориентировочным подходом к оценке эффективности наблюдения и лечения пациента. В этом контексте сахароснижающая терапия, несущая риски повышения массы тела (производные сульфонилмочевины и препараты инсулина), выглядит менее предпочтительной (табл. 1). Вилдаглиптин и другие ингибиторы ДПП-4 не повышают массу тела при кратко- и долгосрочном применении [8]. Глиптины существенно не изменяют параметры опорожнения желудка и насыщения – механизмы, с которыми связывают выраженное снижение массы тела при длительном постоянном применении аналогов (агонистов рецепторов) ГПП-1.

Влияние на функциональные параметры сердечно-сосудистой системы

ДПП-4 широко экспрессируется на поверхности клеток человека и, помимо углеводного обмена, играет ключевую роль в иммунной регуляции, процессах воспаления, окислительного стресса, клеточной адгезии и апоптоза путем воздействия на различные субстраты. Через указанные механизмы ДПП-4 участвует в регуляции уровня артериального давления, а лечение ингибиторами ДПП-4 оказывает мягкий антигипертензивный эффект в качестве монотерапии (снижение артериального давления на 2–3 мм рт. ст.) и клинически значимо потенцирует действие базисных антигипертензивных средств. Как полагают, в основе этих эффектов глиптинов лежит коррекция эндотелиальной дисфункции, симпатической гиперактивации, активности ренин-ангиотензиновой системы в контексте или независимо от влияния на инсулинорезистентность [12].

Вилдаглиптин не оказывает негативного влияния на интервал QT электрокардиограммы и не обладает аритмогенным действием [13], следовательно, может быть безопасно применен у пациентов с СД2 и аритмиями сердца.

Влияние на липиды крови

Липидные нарушения являются важным компонентом интегрального сердечно-сосудистого риска пациента с СД2. Показано, что глиптины умеренно снижают уровень общего холестерина (на 4,5% или на 0,18 ммоль/л) [14, 15], что вносит благоприятный вклад в коррекцию метаболического профиля пациента.

Влияние на сердечно-сосудистые осложнения

История клинического изучения препаратов сульфонилмочевины в отношении их сердечно-сосудистой безопасности [11] заставила внимательно относиться к влиянию всех новых классов сахароснижающих средств на конечные сердечно-сосудистые исходы. Все представители группы ингибиторов ДПП-4 были оценены в различных клинических исследованиях по этим параметрам. Анализ их результатов указывает, что глиптины могут различаться по профилю сердечно-сосудистой безопасности. Так, в клиническом исследовании SAVOR-TIMI-53 было показано, что применение саксаглиптина было связано со значительно повышенным риском госпитализации в связи с недостаточностью кровообращения по сравнению с плацебо (3,5% против 2,8%, отношение рисков (ОР) 1,27, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,51, $p=0,007$) [16]. Предрасполагающими факторами были хроническая болезнь почек, предшествующая сердечная недостаточность или повышенные уровни натрийуретического пептида. Схожие тенденции были выявлены при ретроспективном анализе результатов клинического исследования EXAMINE с использованием алоглиптина, хотя и без статистической значимости (3,9% против 3,3%, ОР 1,19, 95% ДИ 0,90–1,58, $p=0,22$) [17]. Этого не наблюдалось при применении других ингибиторов ДПП-4, что позволяет считать, что усугубление течения недостаточности кровообращения не является класс-эффектом для всей группы глиптинов [7].

Сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина была подтверждена результатами метаанализов большого количества клинических исследований [18, 19]. Применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность. Кроме того, в клиническом исследовании VIVID с детальной морфофункциональной оценкой сердца было показано, что вилдаглиптин не оказывал отрицательного влияния на фракцию выброса левого желудочка, а отмечавшееся ремоделирование камер сердца на фоне применения препарата не сопровождалось маркерами прогрессирования сердечной недостаточности: уровень натрийуретического пептида снижался по сравнению с плацебо, что свидетельствовало об отсутствии увеличения напряжения стенки левого желудочка [20]. В крупном наблюдательном исследовании реальной клинической практики лечение вилдаглиптином не было связано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, развития нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт [21].



В целом, влияние глиптинов на сердечно-сосудистые осложнения оценивают как нейтральное. Это не освобождает практикующего врача от стандартного мониторинга клинических, гемодинамических и лабораторных показателей при лечении пациентов с СД2, имеющих клинически выраженные проявления сердечно-сосудистой патологии, в особенности на финальных стадиях сердечно-сосудистого континуума при развитии недостаточности кровообращения.

Пациенты с нарушениями функции почек

Ингибиторы ДПП-4 можно безопасно применять у пациентов с любой стадией хронической болезни почек, что является их практически важным преимуществом. Однако схему дозирования, за исключением линаглиптина, необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина. Корректировка дозы при почечной дисфункции обусловлена фармакокинетикой препарата, а не соображениями безопасности. При длительном применении различных глиптинов наблюдалось улучшение состояния почек, выражавшееся в снижении прогрессирования альбуминурии у пациентов с хронической болезнью почек и без нее [7].

Далеко не все современные антигипергликемические средства имеют такой широкий диапазон применения при нефропатии, как у глиптинов. В табл. 2 приведены данные по рациональному дозированию сахароснижающих средств – представителей различных классов – в зависимости от степени нарушения функции почек. Недоучет необходимости своевременной коррекции дозы или отмены препарата в связи с прогрессированием почечной дисфункции (закономерный процесс при длительном течении и прогрессировании СД2) может приводить к развитию осложнений (в частности, гипогликемии) в связи с избыточным эффектом препаратов различных

Таблица 2
Коррекция режима применения различных сахароснижающих средств в зависимости от степени нарушения функции почек (по [22])

Table 2
Correction of the regimen of antihyperglycemic drugs depending on the degree of renal dysfunction (according to [22])

Международное непатентованное наименование	Оценочная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²					
	>60	45–60	30–44	15–29	<15, без диализа	<15, на диализе
Метформин	+	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется
Глибенкламид	+	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется
Гликвидон	+	+	+	+	+	+
Гликлазид	+	+	+	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется
Вилдаглиптин	+	+ *	+ *	+ *	+ *	+ *
Дапаглифлозин	+	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется
Эмпаглифлозин	+	+	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется

Примечание: * сниженная доза 50 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин.

классов [22]. Глиптины кардинально отличаются в этом отношении, поскольку максимально ингибируют фермент ДПП-4 в рекомендованных для применения обычных дозах; поэтому повышение экспозиции препарата в организме в связи со снижением его выведения почками не вызывает избыточных эффектов [7, 8]. Кроме того, как уже отмечалось, эффект глиптинов, опосредованный биологическим действием инкретинов, зависит от уровня глюкозы и нивелируется при его снижении.

Таким образом, хотя ингибиторы ДПП-4 не обладают выраженным нефропротективным действием, они относятся к сахароснижающим препаратам с высокой безопасностью применения вне зависимости от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Распространенность СД2 у лиц старших возрастных групп наиболее высока, а само заболевание гетерогенно по своим клиническим проявлениям и прогнозу. Наблюдение и лечение пациентов пожилого и старческого возраста с СД2 осложняется высокой частотой и тяжестью коморбидных расстройств, связанной с ними полипрагмазией и выраженной склонностью к возникновению эпизодов гипогликемии, в том числе тяжелых, чреватых возникновением жизнеугрожающих осложнений. Часто СД2 у лиц пожилого и старческого возраста сопровождается когнитивными и/или эмоциональными нарушениями, роль заболевания в их возникновении и прогрессировании является предметом интенсивного изучения [23]. Благодаря своим фармакологическим характеристикам, прежде всего глюкозозависимому сахароснижающему эффекту и хорошей общей переносимости, ингибиторы ДПП-4 могут играть ключевую роль в лечении СД2 у пожилых пациентов.

Эффективность и безопасность вилдаглиптина у лиц старших возрастных групп убедительно показана в нескольких клинических исследованиях [24]. Интересно, что с возрастом роль дефектов функционирования системы инкретинов в прогрессировании диабета как минимум не снижается, а постпрандиальный уровень глюкозы и глюкозы повышается, что расширяет плацдарм для фармакологических эффектов глиптинов (см. рисунок).

Весьма перспективной представляется роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции и профилактике когнитивных нарушений разной степени тяжести при СД2. Обобщение имеющихся данных указывает на возможность статистически и клинически значимого улучшения когнитивных функций по данным общепринятых психометрических тестов при применении глиптинов [25].

Меры предосторожности

В целом, ингибиторы ДПП-4 – высокобезопасные и хорошо переносимые препараты. Тому есть объективные основания, вытекающие из уникального механизма и кинетики первичного эффекта, а также зависимости его степени от уровня глюкозы, обсуждавшиеся выше. С другой стороны, в связи с широкой распространенностью фермента ДПП-4 в различных органах и тканях человека высказывались теоретические опасения в отношении кратко- и долгосрочных аспектов безопасности применения глиптинов. В связи с этим привлекали внимание данные по регистрации нежелательных явлений в базах данных стран со зрелой системой фармаконадзора. Как известно, разрешение таких вопросов происходит в процессе накопления аналитических данных по результатам применения препаратов в условиях обычной

широкой клинической практики, а также проведения метаанализов всей совокупности данных, полученных в исследованиях различного дизайна.

Так, вопрос о том, повышают ли ингибиторы ДПП-4 риск панкреатита, первоначально возник в результате регистрации единичных сообщений по данному поводу в базе данных по фармаконадзору Франции. Дальнейшие исследования были противоречивыми по своим результатам и не предоставили ясного подтверждения такого риска [7]. В целом, исключить развитие острого панкреатита при применении ингибиторов ДПП-4 нельзя, однако совокупность данных показывает, что это встречается редко и для большинства пациентов польза превышает риск [26]. Важно отметить, что доказательства роста заболеваемости раком, в том числе раком поджелудочной железы, при применении ингибиторов ДПП-4 отсутствуют [26]. При применении вилдаглиптина рекомендован периодический контроль печеночных тестов, а при нарушениях функции печени назначение препарата не показано [2].

Более ранние исследования позволяли предположить, что ингибиторы ДПП-4 могут повысить риск инфекций (например, инфекций верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей), а также возникновения головных болей, что можно было связать с ингибированием семейства ферментов ДПП в клетках иммунной системы. Более поздние исследования опровергли эти предположения [7]. Наоборот, глиптины отличаются в лучшую сторону по сравнению с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) по частоте возникновения инфекций мочевыводящих путей – проблемы безопасности, прямо связанной с механизмом действия последних (стимуляцией глюкозурии).

Из иных наблюдений следует отметить, что у некоторых пациентов применение глиптинов может приводить к выраженным артралгиям, что требует отмены препарата. Наибольший риск в этом отношении связывают с применением ситаглиптина, минимальный – вилдаглиптина и алоглиптина [27].

В заключение раздела отметим, что общепринятыми противопоказаниями для применения глиптинов как класса являются другие, отличные от СД2, типы диабета, диабетический кетоацидоз, острый панкреатит (при панкреатите в анамнезе применять с осторожностью), гиперчувствительность к препаратам группы в анамнезе, беременность и грудное вскармливание.

Фармакоэкономические аспекты

В мировой литературе оригинальные препараты ингибиторов ДПП-4 до сих пор относят к дорогостоящим медикаментам. Следует заметить, что со времени появления на фармацевтическом рынке глиптинов в арсенале сахароснижающих средств появились еще более дорогие препараты: ингибиторы НГЛТ-2 и в особенности агонисты рецепторов ГПП-1 (табл. 1). Их достоинством являются выраженные положительные влияния на массу тела и сердечно-сосудистый риск, в связи с чем авторитетные зарубежные клинические рекомендации выдвигают эти группы препаратов на первый план в лечении пациентов с СД2 высокого сердечно-сосудистого риска и/или имеющих клинические проявления атеросклеротической патологии. Заметим, однако, что высокая цена приобретения ингибиторов НГЛТ-2 и запредельная – для агонистов рецепторов ГПП-1 не позволяют пока этим препаратам играть предназначенную им роль в реальной клинической практике.

Как известно, стандартным решением проблемы неприемлемых затрат на приобретение оригинальных медикаментов является регистрация и доступность в стране генерических лекарственных препаратов. С регистрацией в 2023 году в Беларуси первого генерика, относящегося к группе глиптинов, – Вилдаглиптина-АМ производства ООО «АмантисМед» [2] – фармакоэкономический ландшафт новых средств лечения СД2 кардинально изменился. По данным интернет-ресурса tabletka.by, цена приобретения одной дозы Вилдаглиптина-АМ (50 мг) в розничной аптечной сети составляет примерно треть от цены приобретения той же дозы оригинального препарата вилдаглиптина. Неудивительно, что, по данным аналитической платформы ООО «Интелликс-М», уже по итогам 4-го квартала 2023 г. удельный вес генерического вилдаглиптина составил 56% от всего объема потребления данного лекарственного средства в стране (в пересчете на упаковки).

Важным аспектом доступности нового способа лекарственной терапии диабета является его включение в официальные перечни возмещения затрат без изъятий и ограничений. Так, в Италии, где такие ограничения для глиптинов имели место (назначение только врачом-диабетологом, только при высоких уровнях HbA1c, при неэффективности максимальных доз применяемого сахароснижающего средства), они привели к существенному ограничению доступа к необходимому лечению больших контингентов пациентов с СД2. Наоборот, в Финляндии после введения в 2010 году полного возмещения затрат на ингибиторы ДПП-4 эти препараты являются наиболее часто применяемыми после метформина [6]. В Республике Беларусь вилдаглиптин включен в национальные стандарты лечения СД2 [1] и Республиканский формуляр; следует ожидать внесения препарата в Перечень основных лекарственных средств, служащий основанием для назначения фармакотерапии в амбулаторных условиях на льготной и бесплатной основе.

Место в арсенале антигипергликемических средств

Вилдаглиптин имеет регуляторное одобрение к применению при СД2 у взрослых пациентов в широком диапазоне клинических ситуаций: в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказаниями к применению или непереносимостью метформина; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении метформина или препаратов сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах; наконец, в составе тройной комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины и метформином. Кроме того, рекомендована комбинация вилдаглиптина и препарата группы тиазолидиндиона, что в настоящее время неактуально ввиду отсутствия таковых на фармацевтическом рынке Республики Беларусь (табл. 1). Вилдаглиптин также показан для применения в комбинации с инсулином (с метформином или без него) у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получающих инсулин в стабильной дозе на фоне диеты и физических упражнений [2].

Таким образом, ингибиторы ДПП-4 хорошо работают в сочетании со всеми актуальными сахароснижающими средствами, за исключением агонистов рецептора ГПП-1, с которыми комбинирование не рекомендовано. Практикующий врач имеет возможность оптимизировать гликемический контроль с использованием вилдаглиптина как наиболее доступного ингибитора ДПП-4 практически на всем

протяжении течения СД2. В связи с этим важным вопросом является выбор наилучшего «компаньона» для метформина при его недостаточной эффективности. Поиску определенного ответа на этот вопрос было посвящено недавнее клиническое исследование GRADE, в котором сравнили препарат сульфонилмочевины (глимепирид), ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин), агонист рецепторов ГПП-1 (лираглутид) и инсулин гларгин в качестве дополнения к метформину у лиц с СД2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что все четыре препарата существенно снижали уровень гликированного гемоглобина, с небольшим преимуществом у лираглутида и гларгина. Тяжелая гипогликемия, как правило, наблюдалась редко, но она чаще имела место в группе глимепирида (2,2%) по сравнению с группой ситаглиптина (0,7%, $p < 0,001$), лираглутида (1,0%, $p < 0,001$) или гларгина (1,3%, $p = 0,02$). Желудочно-кишечные симптомы встречались значительно чаще при применении лираглутида. За 4 года средняя потеря веса была существенно выше в группах лираглутида и ситаглиптина (3,5 кг и 2,0 кг соответственно), чем в группах гларгина и глимепирида (0,61 кг и 0,73 кг соответственно) [28]. Сердечно-сосудистые события являлись важными вторичными точками данного исследования, но мощность исследования не была достаточной, чтобы выявить различия в отношении микро- и макрососудистых осложнений и смертности [29].

Таким образом, абсолютного лидера по эффективности для присоединения к терапии метформином выявить пока не удалось. В такой ситуации объективный дифференцированный выбор препарата для сочетанной терапии с метформином следует основывать на соображениях безопасности, удобства применения и цены. Важно помнить, что комбинация метформина и препарата из группы производных сульфонилмочевины требует внимательного отношения к управлению риском гипогликемии [11]. Следует учитывать, что риск (частота и тяжесть) эпизодов гипогликемии на фоне терапии производными сульфонилмочевины выше у лиц пожилого и старческого возраста, с высоким сердечно-сосудистым риском и клинически выраженной сердечно-сосудистой патологией, а также значимым нарушением функции почек (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше), иными тяжелыми коморбидными состояниями. В этих ситуациях, а также у любых других пациентов с эпизодами гипогликемии замена производного сульфонилмочевины на ингибитор ДПП-4 является рациональной по соображениям безопасности и удобства назначения. При присоединении глиптина к схеме терапии, включающей производное сульфонилмочевины или инсулин, следует рассмотреть снижение доз последних. [2, 11, 30].

Новые подходы к оптимизации ступенчатого лечения СД2

Классическим ступенчатым подходом в лечении СД2, отработанным в многочисленных клинических исследованиях, является присоединение второго и последующих препаратов при недостаточном эффекте или потере эффекта используемой схемы применения в максимально возможной дозе. Во многом такой подход сложился исторически, когда линейка средств лечения СД2 была короткой. Эта ситуация уже в прошлом, и задачи клинической практики требуют более конкретного ответа на вопрос о целесообразности комбинаций различных средств лечения СД2 на разных этапах развития заболевания.

В связи с этим следует обратить внимание на результаты прорывного долгосрочного клинического исследования VERIFY, в котором сравнили исходную монотерапию метформином и исходную комбинированную терапию метформином и вилдаглиптином у лиц с недавно диагностированным СД2 и уровнем гликированного гемоглобина в диапазоне 6,5–7,5%. Было показано, что стратегия старта с комбинации была значительно эффективнее стратегии старта с монотерапии и присоединения вилдаглиптина при потере эффективности метформина. Это выражалось в значимом снижении относительного риска потери эффективности начального лечения ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$) на 49% (ОР 51, $p < 0,0001$). После 5 лет наблюдения число пациентов с приемлемым контролем гликемии было более чем в два раза выше в группе раннего комбинированного лечения. Медиана времени потери контроля гликемии составила в группе первоначальной монотерапии метформином 36,1 месяца, в группе ранней комбинированной терапии – 61,9 месяца (оценочная величина, превышавшая продолжительность исследования). Группы сравнения не различались между собой по параметрам безопасности [31].

Исследование VERIFY предоставило веские основания для пересмотра традиционной практики ступенчатой терапии СД2 в части более раннего (в отношении сроков заболевания и выраженности нарушений углеводного обмена) назначения комбинированной терапии метформином и ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином с целью повышения эффективности лечения без ущерба безопасности. Внимательный читатель может заметить, что прогресс в отношении стратегии и тактики применения комбинированной сахароснижающей терапии очень напоминает состоявшиеся изменения парадигмы лечения артериальной гипертензии, где раннее назначение комбинированной терапии базовыми средствами стало современным стандартом оказания медицинской помощи.

СД2, как и артериальная гипертензия, – гетерогенное заболевание, и у пациентов, страдающих хронической гипергликемией, имеются различные сочетания патогенетических компонентов ее развития. К сожалению, в обычной клинической практике ни для врача общей практики, ни для врача-эндокринолога точное измерение выраженности этих компонентов не представляется возможным. Однако дифференцированное, при необходимости сочетанное, применение сахароснижающих средств различного механизма действия позволяет врачу обоснованно надеяться на лучший индивидуальный ответ пациента на лечение и осуществлять при необходимости обоснованный маневр компонентами/дозами сахароснижающих препаратов в процессе планового лечения. Оптимальными средствами для вмешательства в метаболизм углеводов через систему инкретинов являются ингибиторы ДПП-4. Такие вмешательства следует проводить уже на ранних этапах развития СД2, до манифестации клинически выраженных сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В то же время применение вилдаглиптина и других ингибиторов ДПП-4 возможно и на более поздних этапах течения СД2: при наличии макро- и микроангиопатий, при проведении терапии инсулином – в силу сохранения сахароснижающего эффекта этих препаратов и высокой степени безопасности применения, в том числе при полиморбидности и связанной с ней множественности лекарственных назначений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амбулаторная практика диктует, наряду с общими, специфические требования к лекарственным средствам, претендующим на широкое и длительное применение при распространенной хронической патологии, ярким примером которой является СД2. Это прежде всего возможность перорального применения, высокая долгосрочная эффективность, благоприятный профиль безопасности, не компрометируемый ни сопутствующей патологией, ни сопутствующими лекарственными назначениями, а также финансовая доступность и удобство применения. Все это должно способствовать занятому врачу общей практики в его усилиях по поддержанию долгосрочной приверженности пациента врачебным лекарственным назначениям и, следовательно, достижению основных целей наблюдения и лечения – предотвращению осложнений СД2 и продлению жизни пациента. Как следует из предшествующего изложения, вилдаглиптин, при условии использования рациональных подходов к его клиническому применению, отвечает указанным актуальным потребностям медицинской практики.

Ранее основным барьером для использования ингибиторов ДПП-4 в обычной клинической практике являлась их относительно высокая цена. Сегодня актуальной и реально выполнимой задачей является расширение применения вилдаглиптина отечественного производства при реализации стратегии и тактики ведения пациентов с СД2 в современных условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. Внедрение в практику перорально активного, глубоко изученного и наиболее доступного средства влияния на систему инкретинов может и должно оказать существенную поддержку в нашей борьбе с пандемией диабета.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus (adult population)" (approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 21/06/2021 No. 85). Available at: <https://minzdrav.gov.by>
2. Vildagliptin-AM: Summary of Product Characteristic. The registration date is 20/03/2023. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_08_3297_s.pdf
3. Arya N., Gibson C., Ponka D. Family medicine around the world: overview by region: The Besrouer Papers: a series on the state of family medicine in the world. *Can Fam Physician*. 2017;63(6):436–441.
4. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;7:819–37.
5. Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012;33:187–215.
6. Sesti G., Avogaro A., Belcastro S. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019.
7. DeMarsilis A., Reddy N., Boutari C. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155332.
8. Forst T., Bramlage P. Vildagliptin, a DPP-4 inhibitor for the twice-daily treatment of type 2 diabetes mellitus with or without metformin. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1299–1313.
9. Makrilakis K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: When to select, what to expect. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2720.
10. Cañas J.M.H., Gutierrez M.A.G., Ossa A.B. What is glycaemic variability and which pharmacological treatment options are effective? A narrative review. *touchREVIEWS in Endocrinology*. 2023;19(2):16–21.
11. Golubev S. Clinical and pharmacological characterization of sulfonylurea preparations: conclusions for outpatient practice. *Recipe*. 2024;27(1):98–111.
12. Zhang J., Chen Q., Zhong J. DPP-4 inhibitors as potential candidates for antihypertensive therapy: improving vascular inflammation and assisting the action of traditional antihypertensive drugs. *Front. Immunol*. 2019;10:1050.
13. He Y.L., Zhang Y., Serra D. Thorough QT study of the effects of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor, on cardiac repolarization and conduction in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1453–1463.
14. Dejager S., Razac S., Foley J.E., Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res*. 2007;39:218–223.
15. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M., Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2012;29:14–25.
16. Cirica B.M., Braunwald E., Raz I. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2015;132:e198.
17. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067–76.

18. McInnes G., Evans M., Del Prato S. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17,000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1085–1092.
19. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016;52: 458–480.
20. McMurray J.J.V., Ponikowski P., Bolli G.B. VIVID trial committees and investigators. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6:8–17.
21. Chen D.Y., Li Y.R., Mao C.T., Tseng C.N., Hsieh I.C., Hung M.J. Cardiovascular outcomes of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. *J Diabetes Investig.* 2020;11:110–24.
22. Tong L., Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. *Postgraduate Medicine.* 2018. doi: 10.1080/00325481.2018.1457397
23. Scherthaner G., Scherthaner-Reiter M.H. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia.* 2018;61:1503–1516.
24. 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. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:55–64.
25. Meng J., Yan R., Zhang C. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2023;22:219.
26. Dicembrini I., Monterecci C., Nreu B. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107981.
27. Tarapués M., Cereza G., Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: Review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013;22:1115–1118.
28. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *N Engl J Med.* 2022;387:1063–74.
29. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes – microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2022;387:1075–88.
30. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. Fifty two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:157–66.
31. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394:1519–1529.