

Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2

Н.А.Петунина[✉], А.Л.Терехова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В настоящей работе с позиций клинического индивидуализированного подхода обсуждаются возможности и особенности применения алоглиптина (препарат Випидия) в терапии сахарного диабета типа 2.

Ключевые слова: алоглиптин, Випидия, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, эффективность, безопасность, сердечно-сосудистый риск, гипогликемия.

[✉]napetunina@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 14–19.

Alogliptin – effective and safe decision in the management of type 2 diabetes mellitus

N.A.Petunina[✉], A.L.Terekhova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The present article covers the features of alogliptin (Vipidia) and its facilities in the management of type 2 diabetes mellitus from the perspective of clinically-based patient-centered approach.

Key words: alogliptin, Vipidia, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, efficacy, safety, cardiovascular risk, hypoglycemia.

[✉]napetunina@mail.ru

For citation: Petunina N.A., Terekhova A.L. Alogliptin – effective and safe decision in the management of type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2015; 17 (4):14–19.

Мировая распространенность сахарного диабета (СД) как хронического неинфекционного заболевания приобрела масштабы пандемии. В 2013 г. от причин, связанных с СД, в мире умерли 5,1 млн человек. Ассоциированные с диабетом и его осложнениями заболеваемость, снижение качества жизни и смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль. Урбанизация, высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни, ожирение являются важнейшими факторами риска наиболее распространенного СД типа 2. По неутешительным прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), к 2035 г. численность пациентов с СД типа 2 увеличится еще на 55% [1].

Неизменно и оправданно основой немедикаментозной терапии СД типа 2 остается модификация образа жизни – употребление здоровой пищи, контроль массы тела, повышение физической активности, обучение в школе для больных СД [2]. Однако, принимая во внимание сложный, многофакторный генез и прогрессирующий характер заболевания, сейчас не вызывают сомнения необходимость раннего начала медикаментозной терапии СД типа 2 и своевременная ее оптимизация для поддержания гликемического контроля на долгосрочной основе и снижения риска осложнений. Существующие в настоящее время рекомендации уже не дают жестких указаний на приоритетное использование определенных групп сахароснижающих препаратов в инициации и динамической коррекции терапии СД типа 2 [2, 3]. *В основе выбора – подход, ориентированный на пациента* [3, 4]. Индивидуализированный подход подразумевает тесный контакт врача и больного для поиска правильной стратегии. В расчет берутся эффективность и безопасность применения того или иного лекарственного препарата, удобство приема и переносимость, а также влияние на массу тела, поскольку ее увеличение само по себе повышает инсулинорезистентность, способствует ухудшению гликемического контроля и увеличению кардиоваскулярных рисков. Способность эффективно влиять на одно из ключевых звеньев патогенеза СД типа 2 – инсулинорезистентность в сочета-

нии с доказанной безопасностью, отсутствием влияния на массу тела и приемлемой стоимостью позволяют метформину при отсутствии противопоказаний и нормальной переносимости оставаться на первой линии фармакологического вмешательства параллельно с модификацией образа жизни и диетотерапией [3, 4]. Непереносимость или противопоказание к метформину, а в отдельных ситуациях преобладающий вклад дисфункции β-клетки со снижением ее инсулинсекретирующего потенциала, обуславливают необходимость перехода к другой группе сахароснижающих препаратов. В таких случаях, по согласованному мнению экспертов ADA (Американской диабетологической ассоциации) и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета), наиболее оптимальным выбором являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4). Эта же группа в силу своего уникального механизма действия и оптимального сочетания качеств эффективность–безопасность–переносимость занимает важное место в двойных и тройных комбинациях сахароснижающих препаратов на этапе, когда цели гликемического контроля на фоне монотерапии становятся недостижимыми [4–6].

Четыре представителя данного класса зарегистрированы на территории России и успешно применяются: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиз), линаглиптин (Тражента). Пятый представитель класса, алоглиптин, используется в Японии с 2010 г., в США – с января 2013 г. В октябре 2014 г. завершена процедура регистрации алоглиптина, и в Российской Федерации продается под торговым названием Випидия (производство компании «Такеда»).

Выбор сахароснижающего препарата врачом определяется рядом позиций.

Позиция 1: эффективность

Сахароснижающий потенциал по существу является одним из определяющих моментов в выборе терапии. Эффективность алоглиптина была неоднократно продемонстрирована в серии клинических исследований как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (табл. 1).

Большинство работ представляли собой двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [7–11, 14, 16–21] продолжительностью 12–26 нед, 10 из них A.Berhan и соавт. включили в метаанализ, результаты которого показали, что стандартизованная разность средних (SMD) снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сравнении с контрольной группой (плацебо или препарат сравнения) составила -0,81 (95% доверительный интервал – ДИ от -1,11 до -0,51) для алоглиптина – 12,5 мг/сут; -0,98 (95% ДИ от -1,30 до -0,66) – для алоглиптина 25 мг/сут [22]. Также было достигнуто значимое снижение гликемии натощак: SMD=-0,43 ммоль/л (95% ДИ от -0,6 до -0,26) и SMD=-0,51 ммоль/л (95% ДИ от -0,68 до -0,34) в группе алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно. При этом, как показали авторы, конечный результат (снижение HbA_{1c}) был сопоставим в группах с применением алоглиптина в качестве монотерапии и его использованием как препарата 2 или 3-й линии. Таким образом, сахароснижающая активность алоглиптина не уступает таковой у представителей данного класса препаратов в целом – среднее снижение HbA_{1c} на фоне терапии 0,5–0,8% [23].

Наряду с количественной составляющей эффективности в клинической практике важное значение имеют время достижения результата и длительность его сохранения. Работы M.Nauck и соавт. [14], а также R.Pratley и соавт. [17] показывают, что статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак, которое определялось уже через неделю после начала применения алоглиптина, сохранялось и в дальнейшем на протяжении всего исследования (26 нед). Серия клинических исследований [12, 16, 18, 20, 24], имевших помимо основной части продленную открытую фазу продолжительностью в 1 год, также показала, что достигнутое после начала терапии алоглиптином достоверное снижение уровней HbA_{1c} и гликемии натощак сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Еще одним подтверждением долгосрочной эффективности алоглиптина служат результаты работы S.Del Prato и соавт. [15], которые продемонстрировали стойкий ответ на терапию данным представителем ИДПП-4 на протяжении 2 лет (104 нед) и сахароснижающий потенциал препарата, не уступающий глипизиду.

Позиция 2: безопасность

Интенсивный гликемический контроль способствует снижению риска развития и прогрессирования микроангиопатий [25, 26], однако данные о влиянии последнего на макроангиопатии противоречивы и не демонстрируют однозначных преимуществ интенсивной тактики в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности. Стремление к нормогликемии неизменно сопряжено с увеличением частоты гипогликемий, ответом на которые является каскад физиологических и патофизиологических реакций (активация симпатoadреналовой системы, повышение секреции провоспалительных цитокинов, усугубление эндотелиальной дисфункции и нарушений в свертывающей и фибринолитической системах крови), опосредующих их потенциальный неблагоприятный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [27]. Анализ результатов крупных рандомизированных исследований не выявил четкой хронологической и причинно-следственной связи между повышенной смертностью и гипогликемиями, регистрируемыми чаще в группах интенсивного контроля, но стал одной из поворотных точек в обсуждении степени интенсификации сахароснижающей терапии, которая необходима для контроля над осложнениями, и вкладом гипогликемии в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Таким образом, в настоящее время одной из важнейших составляющих при выборе сахароснижающей терапии является ассоциированный с ней потенциальный риск гипогликемий [2, 4].

Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина определяет минимальные риски гипогликемии на фоне терапии ИДПП-4 в целом. Частота развития данного нежелательного явления в серии клинических исследований с применением алоглиптина в качестве моно- или в составе комбинированной терапии варьировала от 0 до 16%, достигая более высоких значений в работах, где алоглиптин добавляли к исходной терапии препаратом сульфонилмочевины (табл. 2). Однако в среднем частота гипогликемий составляла 3,57% (стандартное отклонение 4,76) [23]. Во всех клинических испытаниях, включая упомянутую работу R.Pratley и соавт. [19], исследование J.Rosenstock и соавт. [21], в котором алоглиптин применяли в комбинации с инсулинотерапией, риск гипогликемий был сопоставим с плацебо. Преимущество алоглиптина перед препаратом сравнения (глипизид) в виде меньшей частоты рассматриваемого нежелательного явления было также продемонстрировано в 2 рандомизированных двойных

слепых контролируемых исследованиях продолжительностью 104 нед [15] и 52 [28].

Обнародованные более 20 лет назад результаты 2 крупных исследований – DCCT и UKPDS – не только определили СД как серьезную медико-социальную проблему, но и обозначили пути уменьшения связанных с ним неблагоприятных исходов [26, 29]. Сформировавшийся в последние два десятилетия комплексный подход к контролю над заболеванием обусловил некоторое снижение риска развития ряда ассоциированных с ним осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, инсульт, не-traматические ампутации нижних конечностей, терминальная почечная недостаточность и смерть от гипергликемической комы. Однако, несмотря на это, и в настоящее время сердечно-сосудистые риски у данной категории пациентов превышают общепопуляционные: по данным E.Gregg и соавт., относительный риск (ОР) составляет 1,8 (95% ДИ 1,3–2,3) для острого инфаркта мио-

Таблица 1. Эффективность терапии алоглиптином по данным клинических исследований

Исследование	Длительность	n	Средний возраст, лет	Проводимая терапия, мг	Исходный HbA _{1c} (среднее значение), %	Среднее снижение HbA _{1c} , %
<i>Пациенты без исходной сахароснижающей терапии</i>						
E.Kutoh и соавт. [7]	12	25	47,9	Алоглиптин 25	10,5	-1,77
Y.Seino и соавт. [8]	12	84	58,7	Алоглиптин 12,5	7,99	-0,68
Y.Seino и соавт. [8]	12	80	59,5	Алоглиптин 25	7,88	-0,77
R.DeFronzo и соавт.[9]	26	133	53,4	Алоглиптин 12,5	7,9	-0,56
R.DeFronzo и соавт. [9]	26	131	53,4	Алоглиптин 25	7,9	-0,59
J.Rosenstock и соавт. [10]	26	164	53	Алоглиптин 25	8,8	-0,96
R.Pratley и соавт. [11]	26	104	54	Алоглиптин 25	8,4	-0,6
R.Pratley и соавт. [11]	26	102	54	Алоглиптин 25 + метформин 1000	8,5	-1,20
R.Pratley и соавт. [11]	26	111	54	Алоглиптин 25 + метформин 2000	8,4	-1,60
<i>Пациенты, получавшие исходно метформин</i>						
Y.Seino и соавт. [12]	12	92	53,4	Алоглиптин 12,5 + метформин 500 или 750	7,9	-0,54
Y.Seino и соавт. [12]	12	96	52,3	Алоглиптин 25 + метформин 500 или 750	8,02	-0,64
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	128	53,1	Алоглиптин 12,5 + метформин**	8,6	-0,65
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	123	53,7	Алоглиптин 25 + метформин**	8,6	-0,92
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	127	54,9	Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 15	8,5	-1,30
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	124	54,4	Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30	8,5	-1,40
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	126	54,2	Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 45	8,6	-1,60
M.Nauck и соавт. [14]	26	213	55	Алоглиптин 12,5 + метформин**	7,9	-0,60
M.Nauck и соавт. [14]	26	210	54	Алоглиптин 25 + метформин**	7,9	-0,60
S.Del Prato и соавт. [15]	104	880	55,4	Алоглиптин 12,5 + метформин**	7,6	-0,68
S.Del Prato и соавт. [15]	104	885	55,4	Алоглиптин 25 + метформин**	7,6	-0,72
<i>Пациенты, исходно получавшие пиоглитазон</i>						
K.Kaku и соавт. [16]	12	111	60,8	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 15 или 30***	7,9	-0,91
K.Kaku и соавт. [16]	12	113	59,3	Алоглиптин 25 + пиоглитазон 15 или 30***	7,89	-0,97
R.Pratley и соавт. [17]	26	197	55	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 30 или 45	8,1	-0,66
R.Pratley и соавт. [17]	26	199	55	Алоглиптин 25 + пиоглитазон 30 или 45	8,0	-0,80
<i>Пациенты, исходно получавшие метформин и пиоглитазон</i>						
E.Bosi и соавт. [18]	52	404	54,3	Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30	8,3	-0,70
<i>Пациенты, исходно получавшие глибенкламид</i>						
R.Pratley и соавт. [19]	26	203	56,5	Алоглиптин 12,5 + глибурид	8,1	-0,39
R.Pratley и соавт. [19]	26	198	56,5	Алоглиптин 25 + глибурид	8,1	-0,53
<i>Пациенты, исходно получавшие ингибитор α-глюкозидазы</i>						
Y.Seino и соавт. [20]	12	76	61,0	Алоглиптин 12,5 + воглибоза	8,02	-0,96
Y.Seino и соавт. [20]	12	79	62,9	Алоглиптин 25 + воглибоза	7,91	-0,91
<i>Пациенты, исходно получавшие инсулин ± метформин</i>						
J.Rosenstock и соавт. [21]	26	131	55	Алоглиптин 12,5 + инсулин* ± метформин	9,3	-0,63
J.Rosenstock и соавт. [21]	26	129	55	Алоглиптин 25 + инсулин* ± метформин	9,3	-0,71

Здесь и в табл. 2: *доза инсулина на протяжении исследования не менялась; **исходная доза метформина 1500 мг и более или максимально переносимая; ***доза пиоглитазона на протяжении исследования не менялась.

карда и 1,5 (95% ДИ 1,1–2,0) – для инсульта [30]. Необходимость длительного применения сахароснижающих препаратов при СД типа 2 определяет и необходимость уверенности в безопасности проводимой терапии в долгосрочной перспективе, в том числе относительно сердечно-сосудистых событий. Таким образом, современные требования к сахароснижающему препарату уже далеко не ограничиваются лишь рамками эффективности. Согласно требованиям Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США 2008 г. безопасный кардиологический профиль лекарственного средства является необходимым условием для возможности его применения у данной категории больных [31].

Серьезную проверку в этой связи прошел алоглиптин в двойном слепом исследовании влияния данного представителя класса ИДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы у больных СД типа 2 старше 18 лет, недавно (за 15–90 дней до рандомизации) перенесших острый инфаркт миокарда или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии (EXAMINE) [32]. После рандомизации к исходной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии в двойном слепом режиме добавляли алоглиптин (n=2701) или плацебо (n=2679). Первичная конечная точка представляла собой комбинацию крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ): сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Уровень HbA_{1c} на момент скрининга составлял 6,5–11,0%, длительность наблюдения достигала 40 мес (медиана – 18 мес). Результаты исследования показали, что у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском алоглиптин был не хуже по сравнению с плацебо относительно частоты развития событий первичной конечной точки: частота МАСЕ составила 11,3% (305 пациентов) против 11,8% (316 пациентов) в группе алоглиптина и плацебо соответственно. ОР было определено как 0,96 с верхней границей

ДИ 1,16, что соответствовало установленной границе 1,3 и менее для дизайна с наименьшей эффективностью препарата по сравнению с контролем. Частота развития гипогликемий в группах достоверно не различалась. Подгрупповой анализ, проведенный в зависимости от наличия сердечной недостаточности (СН) в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после острого коронарного синдрома, показал, что применение алоглиптина (при сопоставлении с плацебо) не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе (ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,21) [33].

Исходя из механизма действия ИДПП-4 потенциальные риски развития панкреатитов и злокачественных новообразований поджелудочной железы вполне оправданно вызывали обеспокоенность клиницистов на протяжении ряда лет. Между тем работа S.Del Prato и соавт., масштабное исследование EXAMINE не продемонстрировали повышенного риска развития острого и/или хронического панкреатита на фоне терапии алоглиптином в сравнении с группой контроля. В последнем же исследовании, включавшем 5380 пациентов, не было зарегистрировано случаев рака поджелудочной железы ни в одной из групп (алоглиптин против плацебо). Выполненный M.Monami и соавт. в 2013 г. метаанализ также не подтвердил значимого влияния ИДПП-4, и в частности алоглиптина, на повышение частоты развития панкреатитов у пациентов с СД типа 2 при сопоставлении с препаратом сравнения [34].

Позиция 3: переносимость, влияние на массу тела, межлекарственные взаимодействия

Наряду с эффективностью и безопасностью сахароснижающего препарата очевидно, что конечный результат лечения неразрывно связан с приверженностью пациента терапии. Комплаентность, в свою очередь, в значительной степени определяется переносимостью последней.

Таблица 2. Частота развития гипогликемий и динамика массы тела на фоне терапии алоглиптином по результатам клинических исследований

Исследование	Длительность	n	Средний возраст, лет	Проводимая терапия, мг	Изменение массы тела, Δ	Частота гипогликемий, %
<i>Пациенты без исходной сахароснижающей терапии</i>						
Y.Seino и соавт. [8]	12	84	58,7	Алоглиптин 12,5	0,45	1
Y.Seino и соавт. [8]	12	80	59,7	Алоглиптин 25	0,2	1
R.DeFronzo и соавт. [9]	26	133	53,4	Алоглиптин 12,5	-0,09	3
R.DeFronzo и соавт. [9]	26	131	53,4	Алоглиптин 25	0,22	2
J.Rosenstock и соавт. [10]	26	164	53	Алоглиптин 25	-0,29	2
<i>Пациенты, получавшие исходно метформин</i>						
Y.Seino и соавт. [12]	12	92	53,4	Алоглиптин 12,5 + метформин 500 или 750	0,17	1
Y.Seino и соавт. [12]	12	96	52,3	Алоглиптин 25 + метформин 500 или 750	-0,09	2
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	128	53,1	Алоглиптин 12,5 + метформин**	-0,02	1
R.DeFronzo и соавт. [13]	26	123	53,7	Алоглиптин 25 + метформин**	-0,7	1
M.Nauck и соавт. [14]	26	213	55	Алоглиптин 12,5 + метформин**	0	1
M.Nauck и соавт. [14]	26	210	54	Алоглиптин 25 + метформин**	-0,3	0
<i>Пациенты, исходно получавшие пиоглитазон</i>						
K.Kaku и соавт. [16]	12	111	60,8	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 15 или 30***	0,48	1
K.Kaku и соавт. [16]	12	113	59,3	Алоглиптин 25 + пиоглитазон 15 или 30***	0,46	1
R.Pratley и соавт. [17]	26	197	55	Алоглиптин 12,5 + пиоглитазон 30 или 45	0,42	5,1
R.Pratley и соавт. [17]	26	199	55	Алоглиптин 25 + пиоглитазон 30 или 45	0,05	7
<i>Пациенты, исходно получавшие метформин и пиоглитазон</i>						
E.Bosi и соавт. [18]	52	404	54,3	Алоглиптин 25 + метформин** + пиоглитазон 30	1,1	4,5
<i>Пациенты, исходно получавшие глибенкламид</i>						
R.Pratley и соавт. [19]	26	203	56,5	Алоглиптин 12,5 + глибурид	0,6	15,8
R.Pratley и соавт. [19]	26	198	56,5	Алоглиптин 25 + глибурид	0,68	9,6
<i>Пациенты, исходно получавшие ингибитор α-глюкозидазы</i>						
Y.Seino и соавт. [20]	12	76	61,0	Алоглиптин 12,5 + воглибоза	0,19	0
Y.Seino и соавт. [20]	12	79	62,9	Алоглиптин 25 + воглибоза	-0,19	0

В целом около 8500 пациентов приняли участие в 14 рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с применением алоглиптина средней продолжительностью 40 нед. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений имели легкую или умеренную интенсивность и не были дозозависимыми. Наиболее распространенными побочными эффектами (возникали у 5% пациентов и более, получавших алоглиптин 25 мг или чаще, чем на терапии плацебо/препаратом сравнения) являлись головная боль, назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей [35]. Результаты метаанализа 10 исследований также не выявили значимых различий по частоте возникновения отдельных нежелательных явлений: головной боли, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, поражения кожи/подкожной клетчатки, диареи, артралгий, периферических отеков, артериальной гипертензии, инфекций/инвазий, инфекций мочевыводящих путей, гриппа и бронхита, – между основной (алоглиптин 12,5 или 25 мг) и контрольной (плацебо или препарат сравнения) группами [22]. Сопоставимо было при этом и число пациентов в указанных группах, досрочно прекративших лечение по причине развития побочных эффектов (отношение шансов 0,83; 95% ДИ 0,61–1,58 – для алоглиптина 12,5 мг и отношение шансов 0,98; 95% ДИ 0,44–1,58 – для алоглиптина 25 мг).

Применение отдельных групп сахароснижающих препаратов сопряжено с достоверным увеличением массы тела (сульфонилмочевина, тиазолидиндионы, инсулин), что само по себе ассоциируется с прогрессирующим ухудшением углеводного обмена и факторами сердечно-сосудистого риска и смертности. В связи с этим в настоящее время все больше внимание уделяется влиянию сахароснижающих лекарственных средств на массу тела. По данным серии клинических исследований динамика массы тела на фоне терапии алоглиптином 25 мг/сут была незначительной и варьировала от -0,7 до 1,1 кг, таким образом, применение алоглиптина в дозе 25 мг в рамках монотерапии или комбинации с другими препаратами не оказывало выраженного влияния на массу тела (см. табл. 2). Результаты метаанализа 10 исследований не подтвердили значимости различий динамики массы тела в группе алоглиптина 25 мг по сравнению с группой контроля [22].

В связи с высокой распространенностью полиморбидности у больных СД типа 2 и сопряженной с ней полипрагмазией исключительно важно, чтобы сахароснижающий препарат был минимально склонен к межлекарственному взаимодействию. По итогам исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между алоглиптином и метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом, циметидином, аторвастатином, флуконазолом, кетоконазолом и гемфиброзилом, а также дигоксином, варфарином, циклоспорином, мидазоламом, этинилэстрадиолом, норэтиндролом. В связи с этим коррекции доз алоглиптина и указанных препаратов при их совместном применении не требуется [36]. Однако согласно инструкции по применению препарата Випидия рекомендуется: «При комбинировании препарата Випидия с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска гипогликемии» [38].

Позиция 4: режим приема и дозирование

Рациональная терапия наряду с эффективностью и безопасностью должна иметь дополнительные, но отнюдь не менее важные преимущества, одним из которых является удобство применения.

Показано, что прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность алоглиптина, который после всасывания достаточно хорошо распределяется в тканях.

Период полувыведения препарата составляет приблизительно 21 ч [36, 37]. Вышеприведенные характеристики определяют возможность применения алоглиптина 1 раз в сутки вне связи с употреблением пищи [35].

Алоглиптин элиминируется преимущественно почками (до 76%). Данные фармакокинетические свойства, принимая во внимание доказанный профиль безопасности препарата, не требуют отказа от терапии у пациентов со снижением почечной функции, но обуславливают необходимость коррекции дозы препарата у пациентов с умеренными нарушениями почечной функции: 12,5 мг 1 раз в сутки – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 до СКФ ≤ 50 мл/мин.

Позиция 5: удовлетворенность терапией = хорошая приверженность пациента лечению

Эффективность терапии, проявляющаяся в достаточно коротких сроках с последующим ее сохранением во времени без страха гипогликемий и риска увеличения массы тела в сочетании также с достаточно хорошей переносимостью и удобством применения, способствует формированию значительной приверженности пациентов лечению, что само по себе исключительно важно для достижения поставленных целей гликемического контроля.

Заключение

Инкретиннаправленная терапия на протяжении последнего десятилетия все более укрепляет свои позиции в алгоритмах ведения больных СД типа 2, поскольку во многом удовлетворяет возросшим ключевым требованиям врача и пациента к контролю данного заболевания. Алоглиптин (Випидия), являясь достойным представителем класса ИДПП-4, объединяет в себе умеренную эффективность, доказанную, в том числе и кардиоваскулярную, безопасность, хорошую переносимость и удобство применения. Не менее важны также нейтральное влияние на массу тела и минимальные межлекарственные взаимодействия. Оптимальное сочетание представленных характеристик для пациента определяет большую его приверженность лечению. Таким образом, с позиций индивидуализированного подхода к выбору сахароснижающей терапии при СД типа 2 применение алоглиптина представляется клинически обоснованным и перспективным.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература/References

1. International Diabetes Federation, 2013. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition. www.idf.org/diabetesatlas
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): 1–94.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд., 2013. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 6-e izd., 2013. [in Russian]
4. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140–9. Doi: 10.2337/dc14-2441.
5. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. J Diabetes Investig 2010; 1: 8–23.
6. Cox ME, Rowell J, Corsino L, Green JB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type diabetes: safety, tolerability and efficacy. Drug Health Patient Saf 2010; 2: 7–19.
7. Kutoh E, Ukai Y. Alogliptin as an initial therapy in patients with newly diagnosed, drug-naïve type 2 diabetes: a randomized, control trial. Endocrine 2012; 41 (3): 435–41.

8. Seino Y, Fujita T, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (9): 1781–92.
9. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 010 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31 (12): 2315–7.
10. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (11): 2406–8.
11. Pratley R, Wilson C, Fleck P. Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 DM (abstract). Presented at 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Berlin, Germany, October 2012.
12. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (10): 927–36.
13. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1615–22.
14. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (1): 46–55.
15. Del Prato S, Camisasca R, Craig Wilson et al. Durability of the Efficacy and safety of Alogliptin Compared to Glipizide over 2 Years When Used in Combination with Metformin. Poster 66-LB presented at the 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, June 21-25, 2013.
16. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (11): 1028–35.
17. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al. Alogliptin Study 009 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (10): 2361–71.
18. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12): 1088–96.
19. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al. Alogliptin Study 007 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (2): 167–76.
20. Seino Y, Fujita T, Hiroi S et al. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (Suppl. 3): 21–9.
21. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type-2 diabetes reduces HbA_{1c} without causing weight gain or increased hypoglycemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
22. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocrine Disorders* 2013; 13: 9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/13/9>
23. Capuano A, Sportiello L, Maiorino M, Rossi F et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001. Doi: 10.2147/DDDT.S37647.
24. Seino Y, Hiroi S, Hirayama K, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *J Diabetes Invest* 2012; 3: 517–25.
25. Gore MO, McGuire DK. The 10-year posttrial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 53–5.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
27. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1389–94.
28. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type-2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi: 10.1111/dom.12102.
29. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
30. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–23. Doi: 10.1056/NEJMoa1310799.
31. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes. 2008 Dec; Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>
32. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162 (4): 620–6.
33. Hall C. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *JACC* 2014; 63 (12).
34. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi: 10.1111/dom.12176.
35. Vipidia: EPAR – Public assessment report. European Medicines Agency 2013. Available from: www.ema.europa.eu
36. Christopher R, Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009; 2: 589–600.
37. Nesina (alogliptin), prescribing information. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc., 2013.
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Випидия. / Instruksiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Vipidiia. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петунина Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова E-mail: napetunina@mail.ru
Терехова Анна Леонтьевна – ассистент каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова