

# Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4

Петунина Н.А. \*, Терехова А.Л.

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, Москва  
(ректор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

В настоящем обзоре представлены данные клинических исследований по эффективности и безопасности применения нового представителя класса ингибиторов ДПП-4, алоглиптина, у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и инсулином.

*Ключевые слова:* алоглиптин; ингибиторы ДПП-4; эффективность; безопасность; сердечно-сосудистый риск; гипогликемия

## Alogliptin – a new member of DPP-4 inhibitors class

Petunina N.A. \*, Terekhova A.L.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya St., 9/2, Moscow, Russia, 119991

This review presents data on the efficacy and safety of alogliptin, a new representative of the DPP-4 inhibitors, in adult patients with type 2 diabetes mellitus (DM type 2) as monotherapy or in combination with metformin, pioglitazone, glibenclamide and insulin.

*Key words:* alogliptin; DPP-4 inhibitors; efficacy; safety; cardiovascular risk; hypoglycemia

\*Автор для переписки/Correspondence author – napetunina@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2014425-31

Согласно данным IDF, в 2013 г. в мире сахарным диабетом (СД) страдали 382 млн человек, или 8,3% взрослого населения. По прогнозам. неуклонный и стремительный рост заболеваемости диабетом приведет к тому, что к 2035 г. численность больных составит уже 582 млн человек, таким образом, этот недуг будет иметь каждый десятый житель планеты [1].

Острота рассматриваемой проблемы и ее высокая социально-экономическая значимость, помимо быстро увеличивающейся распространенности заболевания, характеризуются многочисленными тяжелыми осложнениями, ранней инвалидизацией, снижением или утратой трудоспособности и смертностью среди больных СД. В 2013 г. от причин, связанных с СД, в мире умерли 5,1 млн человек. Расходы на пациентов с СД в США за 2013 г. составили 548 млрд долларов, или 11,0% всех затрат системы здравоохранения. [1]

Самым распространенным типом СД является 2 тип: такие больные составляют до 80–95% от общего числа [2].

Инсулинорезистентность (ИР) и нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с дефектом секреции инсулина лежат в основе патогенеза СД2. Именно указанные звенья определяют медикаментозные направления для коррекции гипергликемии. Поскольку заболевание носит прогрессирующий

характер и с течением времени количество активно функционирующих  $\beta$ -клеток уменьшается, а следовательно, и достижение целевых значений гликемии становится все более трудным, поддержание инсулинсекретирующего потенциала островковых клеток является прогностически исключительно важным. Разработанные до начала XXI века и существующие в настоящее время традиционные сахароснижающие препараты, такие как метформин, препараты сульфонилмочевины (ПСМ), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, инсулин, с доказанной эффективностью в отношении коррекции гипергликемии, тем не менее не обладают способностью восстанавливать функцию  $\beta$ -клеток. Упорные научные поиски выявили значимую роль в регуляции углеводного обмена гормонов желудочно-кишечного тракта – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП), или инкретинов. Было показано, что наряду с непосредственным глюкозозависимым увеличением секреции инсулина и стимуляцией процессов его биосинтеза, ГПП-1 также активирует дифференциацию и пролиферацию  $\beta$ -клеток, подавляет их апоптоз и индуцирует неогенез островковых клеток из клеток-предшественников [3]. Однако у больных СД2 инкретиновый эффект снижен. Это открытие повлекло за собой разработку 2 принципиально новых классов сахароснижающих препаратов – аналогов

ГПП-1 (аГПП-1) и ингибиторов фермента дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4). В настоящий момент оба класса занимают уже прочные позиции во всех алгоритмах стратификации лечебной тактики при СД2. Они поставлены на одну ступень с метформином на этапе инициации сахароснижающей терапии, что подчеркивает исключительную роль инкретиновой системы в регуляции углеводного обмена. А благодаря своему особому механизму действия аГПП-1 и идПП-4 могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с традиционными сахароснижающими средствами.

ИДПП-4 в сравнении с аГПП-1 имеют преимущества в виде перорального способа применения, отсутствия таких нежелательных явлений, как тошнота и рвота, а также более приемлемой стоимости.

Сегодня в России зарегистрировано и применяется 4 препарата группы идПП-4: ситаглиптин (Янувия), вилдаглиптин (Галвус), саксаглиптин (Онглиза), линаглиптин (Тражента). На этапе завершения регистрации и на пороге выхода на отечественный фармацевтический рынок еще один представитель класса идПП-4 – Алоглиптин (производство компании Takeda).

#### Фармакодинамика и фармакокинетика

Алоглиптин имеет уникальное строение, в основе которого лежит пространственная структура ДПП-4. Это обеспечивает ему высокую селективность (в 10000 раз) по отношению к ДПП-4 в сравнении с ДПП-2, 8 и 9, что значительно отличает его от других представителей класса идПП-4 [4]. Терапевтические дозы алоглиптина снижают активность ДПП-4 плазмы более чем на 80% с сохранением эффекта ингибирования на протяжении 24 часов, что способствует повышению уровня ГПП-1 в 2–3 раза [5].

Алоглиптин достаточно быстро и полно абсорбируется преимущественно в тонкой кишке. Прием пищи не оказывает значимого влияния на достижение  $C_{max}$  [6]. Равновесная концентрация достигается к 7-му дню приема [7, 8]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применения различных доз алоглиптина (25 мг, 100 мг, 400 мг) у 56 больных СД2 однократно в сутки в течение 14 дней было продемонстрировано, что время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови ( $T_{max}$ ) варьирует от 1 до 2 часов для всех изучавшихся доз. К концу 2-ой недели приема пациентами препарата в дозе 25–400 мг в сутки суммарная концентрация действующего вещества в плазме ( $AUC_{0-24}$ ) возросла на 34% (90% CI 28–40%), а максимальная концентрация – на 9% (90% CI от -1 до 21%) по сравнению с первым днем применения, что свидетельствует о минимальной склонности алоглиптина к аккумуляции [4, 5].

В плазме крови алоглиптин находится преимущественно в свободном состоянии и лишь на 20% связывается с белками. Период его полураспада ( $T_{1/2}$ ) при использовании в максимально рекомендованной дозе 25 мг/сутки составляет около 21 часа. Препарат подвергается ограниченному метаболизму в печени при участии ферментов CYP2D6 и CYP3A4B (по дан-

ным, полученным *in vitro*) с образованием посредством N-деметилования активного метаболита М-I (менее 1%) и посредством N-ацетилирования – неактивного метаболита М-II (менее 6%). При этом алоглиптин выводится почками преимущественно (около 70%) в неизмененном виде [5].

Согласно данным фармакокинетических исследований, алоглиптин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, толбутамида, пиоглитазона, циметидина, аторвастатина, гемфиброзила, дигоксина, варфарина, флуконазола, кетоконазола, циклоспорина, мидазолама, этинилэстрадиола, норэтиндрона, декстрометорфана, фенсофенадина. В связи с этим коррекции дозы алоглиптина и указанных препаратов при их сочетанном применении не требуется [9].

Принимая во внимание почечный путь элиминации препарата, у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями почечной функции необходима коррекция дозы: 12,5 мг 1 раз в сутки – при СКФ  $\geq 30$  до  $\leq 50$  мл/мин и 6,25 мг 1 раз в сутки при СКФ  $< 30$  мл/мин или терминальной стадии хронической почечной недостаточности [10].

Таким образом, для алоглиптина характерно быстрое и практически полное всасывание, отсутствие значимого влияния приема пищи на время достижения и величину максимальной концентрации препарата в плазме, незначительное связывание с белками плазмы и очень слабое лекарственное взаимодействие, минимальная склонность к аккумуляции, а также умеренная продолжительность действия, позволяющая назначать препарат 1 раз в сутки. На основании всего вышесказанного можно сделать вывод о благоприятном фармакокинетическом профиле алоглиптина.

#### Клинические исследования

Эффективность и безопасность алоглиптина была неоднократно продемонстрирована в серии клинических исследований как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у больных СД2.

Остановимся на серии клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность применения алоглиптина в дозах 12,5 мг или 25 мг в сутки в качестве монотерапии у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне диеты или в комбинации с исходной сахароснижающей терапией (метформин, глибенкламид, пиоглитазон или инсулин) в сравнении с плацебо [11–15].

Обсуждаемые двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования имели одинаковую продолжительность в 26 недель и, в целом, сходный дизайн, а также сопоставимые характеристики включенных в исследование пациентов: средний возраст 53–57 лет, стаж диабета – 3,2–7,6 лет, ИМТ в среднем 30–32 кг/м<sup>2</sup>, исходный  $HbA_{1c}$  – от 7,9 до 8,1% [12–15]. Исключением являлось лишь исследование Rosenstock J и соавт., в котором алоглиптин добавлялся к инсулинотерапии в сочетании с метформином или без него: в среднем длительность СД2 у пациентов составляла 12,6 лет, а уровень  $HbA_{1c}$  –

Таблица 1

| Сводные данные по клиническим исследованиям применения алоглиптина в качестве монотерапии или в сочетании с метформином и/или пиоглитазоном |  |                                |  |
|---|--|--------------------------------|--|
| Исследование, длительность  | Терапия (количество пациентов)   | Исходный HbA <sub>1c</sub> (%) | Среднее снижение HbA <sub>1c</sub> (%)   |
| Rosenstock и соавт., 2010<br>26 недель [16]   | Алоглиптин 25 мг (n=164)   | 8,80                           | -0,96  |
|   | Пиоглитазон 30 мг (n=163)  | 8,76                           | -1,15  |
|   | Алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон 30 мг (n=164)   | 8,85                           | -1,56 (p<0,05, в сравнении с монотерапией пиоглитазоном 30 мг)   |
|   | Алоглиптин 25 мг + пиоглитазон 30 мг (n=164)   | 8,80                           | -1,71 (p<0,05, в сравнении с монотерапией алоглиптином 25 мг)  |
| Pratley и соавт., 2012<br>26 недель [17]  | Плацебо (n=102)  | 8,5                            | 0,1  |
|   | Алоглиптин 12,5 мг 2 раза/день (n=104)   | 8,4                            | -0,6   |
|   | Метформин 500 мг 2 раза/день (n=103)   | 8,5                            | -0,7   |
|   | Метформин 1000 мг 2 раза/день (n=108)  | 8,4                            | -1,1   |
|   | Алоглиптин 12,5 мг + метформин 500 мг 2 раза/день (n=102)                                      | 8,5                            | -1,2 (p<0,001, по сравнению с алоглиптином по 12,5 мг дважды в день и метформином по 500 мг дважды в день) |
|   | Алоглиптин 12,5 мг + метформин 1000 мг 2 раза/день (n=111)                                     | 8,4                            | -1,6 (p<0,001, в сравнении с алоглиптином по 12,5 мг дважды в день и метформином по 1000 мг дважды в день) |
| Bosi и соавт., 2011<br>52 недели [18]   | Метформин (≥ 1500 мг или max переносимая доза) + пиоглитазон 30 мг + алоглиптин 25 мг (n=404)  | 8,3                            | -0,70 (p<0,001)  |
|   | Метформин (≥ 1500 мг или max переносимая доза) + пиоглитазон 30 мг + пиоглитазон 15 мг (n=399) | 8,1                            | -0,29  |

9,3% [11]. Первичной конечной точкой во всех работах являлась динамика изменения уровня гликированного гемоглобина [11–15]. Всего в перечисленных исследованиях приняло участие более 2000 больных СД2.

В работе Defronzo и соавт. изучалось применение алоглиптина в дозах 12,5 мг и 25 мг у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне диетотерапии. К концу периода наблюдения достоверно (p<0,001) более значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> и гликемии натощак от исходных значений отмечалось в группах алоглиптина 12,5 мг/сутки (-0,56% и -10,3 мг/дл соответственно) и 25 мг/сутки (-0,59% и -16,4 мг/дл соответственно), по сравнению с группой плацебо (-0,02% и +11,3 мг/дл соответственно). Таким образом, монотерапия алоглиптином сопровождалась значимым улучшением гликемического контроля у пациентов с СД2 [12].

Добавление к монотерапии метформином (в среднем 1847 мг/сутки) 25 мг алоглиптина, по данным Nauck MA и соавт., приводило через 26 недель к достоверному снижению HbA<sub>1c</sub> в среднем на 0,6% от исходных значений, по сравнению с плацебо (p<0,001). Причем, уже через неделю после начала применения алоглиптина выявлялось статистически значимое улучшение уровня гликемии натощак, которое сохранялось на протяжении всего исследования [13].

У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии глибенкламидом (5–10 мг/сутки) включение в схему сахароснижающей терапии алоглиптина в дозе 12,5 мг или 25 мг/сутки также способствовало достоверному улучшению показателей углеводного обмена: снижение HbA<sub>1c</sub> к концу наблюдения в группах алоглиптина 12,5 мг и 25 мг в сутки составило -0,38% и -0,52% от исходного соответственно, по сравнению с +0,01% в группе плацебо, p<0,001. Аналогично предыдущей работе, значимое различие в эффективности режимов терапии – алоглиптин или плацебо – начинало выявляться уже на 4-й неделе исследования и сохранялось до его завершения [14].

Pratley RE и соавт. оценивали эффективность добавления 12,5 мг или 25 мг алоглиптина к исходной терапии пиоглитазоном (30–45 мг/сутки) в комбинации с метформином (средняя доза 1688 мг/сутки) или препаратом сульфонилмочевины. Статистически значимое улучшение показателей гликемии натощак было отмечено уже после 1 недели терапии алоглиптином, а к концу 26 недели достоверно более выраженное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> (p<0,001) и гликемии плазмы натощак (p=0,003) было отмечено в обеих группах алоглиптина по сравнению с плацебо: -0,66% и -19,7 мг/дл соответственно (алоглиптин 12,5 мг/сутки), -0,80% и -19,9 мг/дл соответственно (алоглиптин 25 мг/сутки) и -0,19% и -5,7 мг/дл соответственно (плацебо).

Наконец, в исследовании с добавлением алоглиптина 12,5 мг или 25 мг к инсулинотерапии в сочетании с метформином или без него также было продемонстрировано достоверное снижение HbA<sub>1c</sub> при сопоставлении с группой плацебо: -0,63% (алоглиптин 12,5 мг/сутки), -0,71% (алоглиптин 25 мг/сутки) и -0,13% (плацебо), p<0,001. Отметим, что доза инсулина на протяжении исследования оставалась неизменной [11].

Во всех приведенных исследованиях частота развития нежелательных явлений и гипогликемий в группах алоглиптина 12,5 и 25 мг/сутки была сопоставима с плацебо.

Таким образом, терапия алоглиптином, по сравнению с плацебо (p<0,001), сопровождалась значимым снижением уровня HbA<sub>1c</sub> от исходного (от -0,5 до -0,8%), при этом характеризовалась достаточно быстрым достижением результата с последующим его сохранением.

В еще 3 достаточно крупных исследованиях изучалась эффективность и безопасность применения алоглиптина в различных комбинациях с пиоглитазоном и/или метформином. Сводные результаты представлены в таблице 1.

Исходные уровни гликированного гемоглобина у пациентов в 3 приведенных исследованиях [16–18],

в целом, сопоставимы. Пациенты были рандомизированы в одну из нескольких групп терапии в соответствии с дизайном работы (см. табл. 1). К концу периода наблюдения лучшие результаты относительно конечных точек (снижение  $HbA_{1c}$  и гликемии натощак относительно исходных значений) были достигнуты в группах комбинированной терапии: метформин+алоглиптин, пиоглитазон+алоглиптин или метформин+пиоглитазон+алоглиптин. При этом, по данным Rosenstock и соавт., эффективность монотерапии алоглиптином 25 мг/сутки и монотерапии пиоглитазоном 30 мг/сутки была сходной (снижение  $HbA_{1c}$  на  $-0,96\%$  vs.  $-1,15\%$  соответственно) [16]. Аналогичная ситуация – в работе Pratley и соавт., где степень снижения  $HbA_{1c}$  по отношению к исходному уровню была сопоставима на фоне терапии алоглиптином 12,5 мг дважды в сутки и метформином 500 мг дважды в сутки ( $-0,6\%$  vs.  $0,7\%$  соответственно) [10, 17]. При этом достоверно выше была эффективность тройной комбинации сахароснижающих препаратов (метформин  $\geq 1500$  мг/сутки+пиоглитазон 30 мг/сутки+алоглиптин 25 мг/сутки), по сравнению с двойной комбинацией метформина и пиоглитазона в максимальных дозах ( $p < 0,001$ ) [18].

Отдельного внимания заслуживает 2-летнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались продолжительность сохранения эффективности и безопасность 2 вариантов комбинированной терапии: алоглиптин+метформин и глипизид+метформин [19]. В исследование включались мужчины и женщины с СД2 18–80 лет с неудовлетворительным контролем гликемии ( $HbA_{1c}$  7,0–9,0%) на фоне монотерапии метформином ( $\geq 1500$  мг/сутки или тах переносимая доза). Пациенты были рандомизированы в одну из 3 групп лечения: метформин+алоглиптин 12,5 мг/сутки, метформин+алоглиптин 25 мг/сутки и метформин+глипизид (в тах дозе 20 мг/сутки; после 20 недели средняя доза глипизида составила 5,2 мг). Группы достоверно не различались между собой по исходным характеристикам: средний возраст составил 55,2–55,5 лет, средний ИМТ – 31,1–31,3 кг/м<sup>2</sup>, средний уровень  $HbA_{1c}$  – 7,6% и средняя длительность СД – 5,4–5,7 лет. Анализ изменений  $HbA_{1c}$  от исходного уровня на 52 неделе показал, что алоглиптин 12,5 и 25 мг/сутки не уступает глипизиду:  $-0,52\%$  vs.  $-0,62\%$  vs.  $-0,61\%$  соответственно. Окончательные данные, полученные на 104 неделе исследования, свидетельствовали даже о некотором превосходстве терапии метформин+алоглиптин 25 мг/сутки над терапией метформин+глипизид: изменения  $HbA_{1c}$  составили  $-0,72\%$  и  $-0,59\%$  соответственно,  $p=0,019$ . Стойкий ответ на терапию алоглиптином сохранялся на протяжении всего исследования (рис.1). К концу наблюдения (104 неделя) гликемия натощак снизилась на 0,05 и 0,18 ммоль/л в группах алоглиптина 12,5 и 25 мг/сутки соответственно и увеличилась на 0,3 ммоль/л в группе глипизида ( $p < 0,001$ ). Было отмечено также, что алоглиптин приводил к значимому снижению массы тела в отличие от глипизида:  $-0,68$  кг,  $-0,89$  кг и  $+0,98$  кг для алоглиптина 12,5 мг, 25 мг и глипизида соответственно ( $p < 0,001$ ). Наиболее частыми нежелательными

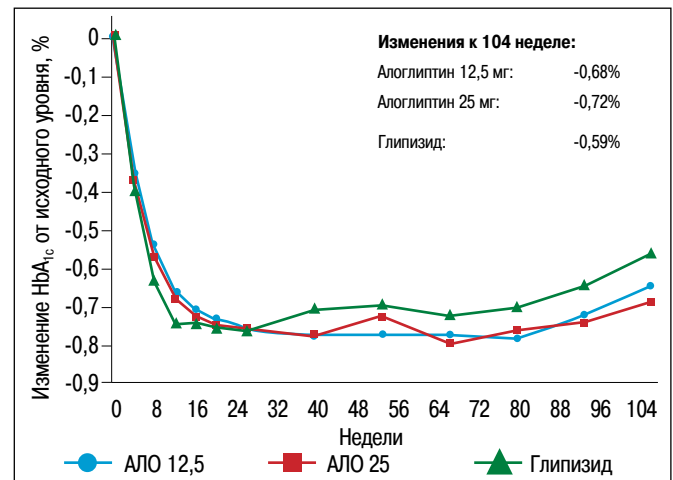


Рис. 1. ENDURE: динамика изменений  $HbA_{1c}$  от исходного уровня на протяжении исследования.

явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, гипертензия, цефалгия, диарея, дорсалгия и гипогликемия, причем частота эпизодов последней была выше в группе глипизида: 23,2% vs. 2,5% и 1,4%, на фоне алоглиптина 12,5 и 25 мг/сутки соответственно. Регистрация других побочных эффектов была сходной по глипизиду и алоглиптину. Частота подтвержденных крупных сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) по группам не различалась: 0,7% vs. 0,9% vs. 1,3%, на фоне терапии алоглиптином 12,5 мг, 25 мг и глипизидом соответственно. Исключительно редко (от 0 до 0,3%) и также без достоверных различий по вариантам терапии развивался панкреатит. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют об устойчивом сахароснижающем действии алоглиптина на протяжении 2 летнего периода лечения, по меньшей мере не уступающем по эффективности глипизиду, в сочетании с большей безопасностью относительно риска развития гипогликемий даже несмотря на применение, в целом, небольших доз глипизида (5,2 мг в среднем).

#### Алоглиптин в пожилом и старческом возрасте

В связи с тем, что заболеваемость СД2, значительно увеличиваясь среди лиц 35–40 лет и старше, достигает максимальных значений в возрастных категориях 60 и более лет, чрезвычайно важно оценивать возможности эффективного и безопасного применения иДПП-4 у пациентов пожилого и старческого возраста [2, 20].

Результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого активно контролируемого исследования эффективности и безопасности использования алоглиптина 25 мг/сутки в сравнении с глипизидом 5–10 мг/сутки в качестве монотерапии у пациентов 65–90 лет с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне диеты (средний  $HbA_{1c}$  7,5%) продемонстрировали равноценную эффективность обоих режимов сахароснижающей терапии (изменение  $HbA_{1c}$  к концу наблюдения  $-0,42\%$  на алоглиптине и  $-0,33\%$  на глипизиде) и приоритет алоглиптина в отношении безопасности в связи с меньшей частотой развития гипогликемий (5,4% vs. 26,0%). Кроме того, с применением алоглиптина было ассоциировано умеренное

DOI: 10.14341/OMET2014425-31

снижение массы тела (-0,62 кг), в то время как на фоне глипизида отмечалось небольшое ее увеличение (+0,60 кг),  $p < 0,001$  [21].

### Алоглиптин и сердечно-сосудистые риски

Риск заболеваний сердца и сосудов при СД в 2–4 раза выше, чем в общей популяции. Макроангиопатия становится причиной смерти более 60% больных СД2 [22, 23]. Улучшение гликемического контроля способно снижать риски микрососудистых осложнений, при этом однозначных данных о благоприятном влиянии интенсивного гликемического контроля на частоту макрососудистых осложнений нет. Получение новых сведений о влиянии, в частности, росиглитазона на риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин, а также обнародование результатов исследований ACCORD и ADVANCE [25, 26] привело к тому, что кардиологическая безопасность присутствующих на рынке и только разрабатываемых сахароснижающих препаратов стала предметом обеспокоенности экспертного комитета FDA, который с 2008 г. повысил требования к ним [24]. Согласно новым требованиям, препараты должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем. В руководстве, выпущенном FDA в 2008 г., наряду с рекомендациями использовать независимые конечные сердечно-сосудистые точки и включать пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в исследования 2 и 3 фаз, после одобрения препарата к применению необходимо проводить метаанализ сердечно-сосудистых событий исследований 2 и 3 фазы и новые испытания по оценке кардиоваскулярной безопасности. В настоящее время завершено 2 крупных постмаркетинговых исследования по оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы ингибиторов ДПП-4 – саксаглиптина 2,0–2,6 мг/сутки (SAVOR-TIMI 63 (BM 8)) [27] и алоглиптина 6,25 и 25 мг/сутки (EXAMINE (Takeda)) [28]. На завершающем этапе находится исследование TECOS (Merck) по оценке кардиологической безопасности препарата Ситаглиптин 60–100 мг/сутки [29]. Две крупных работы – CAROLINA и CARMELINA (Boehringer Ingelheim) с фокусом на иДПП-4 линаглиптин должны быть закончены в 2018 г. [30, 31].

В исследование по изучению кардиологической безопасности иДПП-4 саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53) вошло почти 16,5 тыс. пациентов с СД2 40 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или наличием нескольких факторов риска их развития. Группы саксаглиптина и плацебо были сопоставимы по частоте артериальной гипертензии (81,2% vs. 82,4%), дислипидемии (71,2% vs. 71,2%), предшествующих инфарктов миокарда (38,0% vs. 37,6%) и сердечной недостаточности (12,8% vs. 12,8%), а также по частоте предшествующих реваскуляризации венечных артерий (43,1% vs. 43,3%). Уровень  $HbA_{1c}$  у включенных в исследование пациентов составил 6,5–12%. В качестве первичной конечной точки была установлена частота крупных сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярная смертность,

нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт). Вторичная конечная точка дополнительно учитывала частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН), коронарной ангиопластики или нестабильной стенокардии. Медиана периода наблюдения составила 2,1 года. Опубликованные в конце 2013 г. результаты этой масштабной работы взволновали медицинскую общественность: было показано, что саксаглиптин не способствовал увеличению, хотя и не уменьшал риск развития событий первичной конечной точки (7,3% vs. 7,2%, отношение рисков 1,00 [0,89–1,12],  $p=0,99$ ), но при этом достоверно возростала частота случаев госпитализации вследствие прогрессирования симптомов СН по сравнению с группой плацебо (3,5% vs. 2,8%; RR 1,27 95% CI [1,07–1,51],  $p=0,007$ ) [27]. В связи с получением тревожных результатов исследования «SAVOR-TIMI 53» пристальные взгляды обратились к другому представителю класса иДПП-4 – алоглиптину и оценке его вклада в кардиоваскулярную безопасность у пациентов с СД2.

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE, изучавшее влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии за 15–90 дней до рандомизации. В исследовании приняли участие 5380 человек, длительность наблюдения достигала 40 месяцев (медиана – 18 месяцев). Уровень  $HbA_{1c}$  на момент скрининга составлял 6,5–11,0% в зависимости от исходной сахароснижающей терапии, к которой в двойном слепом режиме добавлялся алоглиптин или плацебо. При этом обе группы пациентов продолжали получать сердечно-сосудистую терапию в соответствии с локальными рекомендациями. По исходным характеристикам, таким как пол, возраст, расовая принадлежность, длительность диабета, сопутствующая кардиоваскулярная патология и факторы сердечно-сосудистого риска, кардиальная и сахароснижающая терапия, группы достоверно не различались. Учитывая почечный путь элиминации алоглиптина, при рандомизации и после ее окончания проводилась коррекция его дозы исходя из наличия и выраженности нарушений почечной функции. Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Известно, что повышенный риск смерти у больных СД сохраняется в течение нескольких лет после перенесенного инфаркта миокарда. Неблагоприятный прогноз у таких пациентов связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой СН, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами. (185 – мой лит обзор). Результаты EXAMINE продемонстрировали кардиологическую безопасность у больных СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром, т.е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ: частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 11,3% (305 событий) и была сопоставима с 11,8% (316 со-

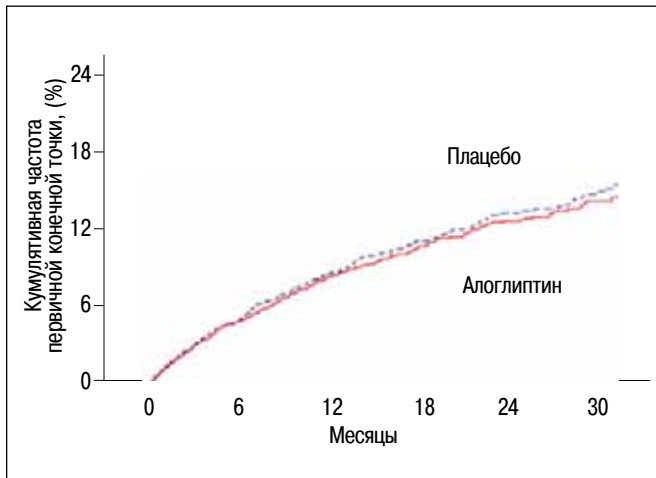


Рис. 2. EXAMINE: время до развития событий первичной конечной точки.

бытий) в группе плацебо (отношение рисков 0,96 с верхней границей одностороннего доверительного интервала 1,16) (рис.2).

Кроме того, алоглиптин продемонстрировал достоверное преимущество в отношении снижения уровня  $HbA_{1c}$ : к концу наблюдения изменение  $HbA_{1c}$ , по сравнению с исходным составило  $-0,33\%$  в группе алоглиптина и  $+0,03\%$  — в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

Частота нежелательных явлений, включающих острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, гипогликемии и отек Квинке, зарегистрированных в группах за период наблюдения, была сопоставима [28].

Принимая во внимание данные SAVOR-TIMI 53 об учащении госпитализаций вследствие прогрессирования симптомов СН на фоне применения саксаглиптина по сравнению с плацебо, в EXAMINE был проведен подгрупповой анализ в зависимости от наличия СН в анамнезе до рандомизации, развития ее на фоне или после острого коронарного синдрома (ОКС), и в зависимости от исходного уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) [32]. Результаты анализа показали, что у больных СД2 с недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP, частота сердечно-сосудистых исходов, и, конкретно, развития СН в группе алоглиптина была сопоставима с плацебо (отношение рисков 0,98, 95% ДИ 0,82–1,21). Применение алоглиптина не сопровождалось разви-

тием ни новых случаев СН, ни ухудшением ее течения у пациентов с СН в анамнезе.

### Заключение

В настоящее время, на этапе бурного развития медицинских знаний о патогенезе и закономерностях течения заболеваний, пересматриваются и подходы к сахароснижающей терапии: современные препараты должны не только удовлетворять критериям эффективности, но и характеризоваться низкими рисками гипогликемии, прибавки массы тела, а также отсутствием неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистые исходы. Кроме того, в связи с высокой распространенностью полиморбидности у больных СД2 и сопряженной с ней полипрагмазией, чрезвычайно важно, чтобы сахароснижающий препарат был минимально склонен к межлекарственному взаимодействию. Всем этим требованиям удовлетворяет алоглиптин — еще один представитель из класса иДПП-4, уже зарегистрированный в 40 странах мира и завершающий процедуру регистрации в России. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность терапии алоглиптином, в связи с чем в 2013 г. алоглиптин был одобрен FDA для применения у взрослых больных СД2 в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, пиоглитазоном, глибенкламидом и инсулином. Как и другие представители класса иДПП-4, алоглиптин назначается 1 раз в день вне связи с приемом пищи, в целом хорошо переносится, обладает сахароснижающим потенциалом, сопоставимым с другими представителями данного класса, — снижение  $HbA_{1c}$  на 0,4–1,0%, а также характеризуется по меньшей мере нейтральным влиянием на массу тела, низким риском развития гипогликемий, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, минимальными межлекарственными взаимодействиями и, наконец, отсутствием неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистые риски. Таким образом, алоглиптин является еще одним достойным представителем когорты сахароснижающих препаратов и эффективным инструментом воздействия в достижении целевых показателей углеводного обмена у взрослых пациентов с СД2.

### Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Литература

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas); 2013.
- Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета. Сахарный диабет. 1998; № 1: С. 41–43 [Suntsov YI, Dedov II, Kudryakova SV. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta: epidemiologicheskaya kharakteristika insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. Diabetes mellitus 1998; (1):41–43. doi: 10.14341/2072-0351-6215.]
- Drucker DJ. Incretin-based therapies. A clinical need filled by unique metabolic effects. The Diabetes Educator 2006;32(2):65–71. doi: 10.1177/0145721706287651.
- Andukuri R, Drincic A, Rendell M. Alogliptin: a new addition to the class of DPP-4 inhibitors. Diabetes Metab Syndr Obes 2009;2:117–126. PMID: 21437125.
- Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008;30(3):499–512. PMID: 18405788. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.004.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010;12(8):648–658. PMID: 20590741. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01212.x.
- Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative Clinical Pharmacokinetics of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2012;51(8):501–514. PMID: 22686547. doi: 10.1007/BF03261927.

DOI: 10.14341/ОМЕТ2014425-31

8. Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70(15):2051–2072. PMID: 20883057. doi: 10.2165/11205080-000000000-00000.
9. Christopher R, Karim A. Clinical pharmacology of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2009;2(6):589–600. PMID: 22112254. doi: 10.1586/ecp.09.45.
10. Nesina. (alogliptin), prescribing information. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; Jun 2013.
11. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA<sub>1c</sub> without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(12):1145–1152. PMID: 19758359. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01124.x.
12. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 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):2315–2317. doi: 10.2337/dc08-1035.
13. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 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. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63(1):46–55. PMID: 19125992. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.
14. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(2):167–176. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x.
15. Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 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):2361–2371. PMID: 19650752. doi: 10.1185/03007990903156111.
16. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial Combination Therapy With Alogliptin and Pioglitazone in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(11):2406–2408. PMID: 20724648. doi: 10.2337/dc10-0159.
17. 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: 2012.
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, Obesity and Metabolism* 2011;13(12):1088–1096. PMID: 21733058. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x.
19. 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.
20. Sayeed MA, Mahtab H, Khanam PA, Latif ZA, Ali SMK, Banu A, et al. Diabetes and Impaired Fasting Glycemia in a Rural Population of Bangladesh. *Diabetes Care* 2003;26(4):1034–1039. doi: 10.2337/diacare.26.4.1034.
21. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):906–914. PMID: 23531118. doi: 10.1111/dom.12102.
22. Warram J, Kocczynski J, Janka H, Krolewski A. Epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its macrovascular complications: a basis for the Development of Cost-Effective Programs. *Endocrinol. Metabol. Clin* 1997;26:165–188.
23. Diabetes Mellitus: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease : A Joint Editorial Statement by the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1132–1133. doi: 10.1161/01.CIR.100.10.1132.
24. Food and Drug Administration, f.D.E.a.R.G.f.i. (Center), diabetes, m.c.r.i.n.a.t.t.t.t. (diabetes). for Drug Evaluation and Research Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type-2 diabetes. 2008.
25. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *ADVANCE*. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
26. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *ACCORD*. *N Engl J Med* 2010;363(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
27. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* 2014;130(18):1579–1588. PMID: 25189213. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327–1335. PMID: 23992602. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
29. TECOS (NCT00790205). A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. 2014.
30. CAROLINA (NCT01243424). A Multicentre, International, Randomised, Parallel Group, Double Blind Study to Evaluate Cardiovascular Safety of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. 2014. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>;
31. CARMELINA (NCT01897532). A Multicenter, International, Randomized, Parallel Group, Double-blind, Placebo-controlled, Cardiovascular Safety and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin, 5 mg Once Daily in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk. 2014.
32. 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).

Петунина Нина Александровна

д.м.н, профессор, зав. кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва  
E-mail: napetunina@mail.ru

Терехова Анна Леонтьевна

старший лаборант кафедры эндокринологии ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва