

Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да»

Шестакова М.В. (от имени группы исследователей программы «Диа-Да»)

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье представлены результаты наблюдательной программы «Диа-Да» по изучению эффективности и безопасности применения препарата из группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина в комбинации с метформином в регионах Российской Федерации. В исследование включены 923 пациента с сахарным диабетом (СД) 2 типа (СД2) на диетотерапии или монотерапии метформином. Длительность заболевания в среднем составляла 4,5 года. Всем пациентам была назначена комбинированная терапия ситаглиптином и метформином в течение 6 месяцев. Оценена сахароснижающая эффективность, частота побочных явлений, а также удовлетворенность пациентов и врачей проведенным лечением. Через 6 месяцев целевых значений гликемии ($HbA_{1c} < 7\%$) достиг 71% пациентов при низкой частоте гипогликемических эпизодов (1,2%), редких других побочных явлениях (0,5%) и высокой удовлетворенности от проведенной терапии. Результаты исследования позволяют рекомендовать данную комбинацию препаратов, начиная с дебюта заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор ДПП-4, ситаглиптин, метформин

Experience with sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) application to the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: Results of the DIA-DA observation program

Shestakova M.V. (on behalf of a group of Dia-DA researchers)

This paper reports results of the DIA-DA observation program designed to study the efficacy and safety of the DPP-4 inhibitor sitagliptin added to metformin therapy in different regions of the Russian Federation. The study included 923 patients with DM2 (mean duration 4.5 years) uncontrolled by diet and metformin monotherapy. They were transferred to the combined treatment with sitagliptin and metformin during 6 months. The main end-points assessed in the study were hypoglycemic efficiency, frequency of side-effects, and satisfaction of patients and physicians with the treatment. The target HbA_{1c} level $< 7\%$ was achieved by the end of therapy in 71% of the patients with a low incidence of hypoglycemic episodes (1.2%) and other side-effects (0.5%). Most patients and their doctors expressed content with the results of the treatment. These data give reason to recommend the sitagliptin-metformin combination starting from the onset of DM2.

Key words: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitor, sitagliptin, metformin

Современная история развития и совершенствования сахароснижающей терапии сахарного диабета (СД) началась с момента выделения инсулина в 1922 г. и его первого применения у погибающего ребенка, страдающего СД 1 типа (СД1). Однако для СД 2 типа (СД2) революционные открытия начались чуть позже — в 50-е годы XX века, когда последовательно были синтезированы и внедрены в клиническую практику пероральные препараты сульфонилмочевины (ПСМ), а затем и бигуаниды (метформин). С 2000 г. на рынок пришли принципиально новые таблетированные препараты, устраняющие инсулинорезистентность, — тиазолидиндионы (глитазоны). Поэтапная интенсификация режима назначения этих препаратов — от монотерапии к комбинированной, и затем к инсулинотерапии — позволяла в течение относительно длительного времени сохранять удовлетворительные показатели контроля гликемии при СД2, но неизбежно сопровождалась увеличением частоты развития побочных эффектов. Самыми нежелательными эффектами традиционной сахароснижающей терапии были и остаются гипогликемии, увеличение массы тела, нефро-, гепато- и кардиотоксичные эффекты, что ограничивает применение той или иной группы препаратов. Кроме того, как показывает практика и результаты многоцентровых исследований UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), ни один из вышеперечисленных препаратов не может остановить прогрессирующее истощение функции и массы β -клеток поджелудочной железы, что приводит к неизбежной

необходимости начала инсулинотерапии спустя 7–10 лет от дебюта СД2 [1, 2].

Отсутствие идеального препарата для лечения больных СД2, который сможет обеспечить не только качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, без риска развития гипогликемии, без негативного влияния на сердце, почки, печень, но и обеспечит сохранение секреторной функции β -клеток, заставили ученых продолжить поиски новых возможностей воздействия на причину возникновения и прогрессирование такой болезни, как СД2. В поисках оптимального метода лечения СД2 научные исследования были направлены на изучение принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами [3]. Наиболее эффективным инкретином с точки зрения сахароснижающего эффекта является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки в ответ на прием пищи. ГПП-1 обладает широким спектром метаболических воздействий, вызывая дозозависимое повышение секреции инсулина, снижение секреции глюкагона, активацию центра насыщения и снижение количества потребляемой пищи, замедление эвакуации пищи из желудка [4]. Однако эндогенный ГПП-1 быстро (в течение 2-х минут) расщепляется ферментом дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), что не позволяет использовать нативный гормон для лечения СД2 [5]. Для преодоления нестабильности молекулы ГПП-1 были синтезированы препараты, блокирующие актив-

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных СД2, включенных в наблюдательную программу «Диа-Да»	
Параметры (n=923)	Показатели на первом визите (M+m)
Пол (м/ж) %	41/59
Возраст (лет)	53,8±8,8
Длительность СД2 (лет)	4,5±2,2
Масса тела (кг)	90,3±14,2
ГПН (ммоль/л)	8,8±2,1
HbA _{1c} (%)	8,4±1,1

ность фермента ДПП-4 — так называемые ингибиторы ДПП-4. В настоящее время в России зарегистрированы два препарата из группы ингибиторов ДПП-4: ситаглиптин (Янувия) и вилдаглиптин (Галвус).

Ситаглиптин (Янувия) является высокоселективным ингибитором ДПП-4, разработанный корпорацией «Мерк и Ко» (США), и был первым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4 [6]. Ситаглиптин ингибирует активность ДПП-4 в течение 24-х часов, а начало его действия наступает в течение 30 минут после приема препарата. При этом уровень эндогенного ГПП-1 возрастает в 2-3 раза. В России препарат зарегистрирован в 2007 г. в таблетированной форме в дозах 25, 50 и 100 мг. Препарат предназначен к применению у больных СД2 в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями, а также в комбинации с метформином, глитазонами, ПСМ и в сочетании с комбинацией ПСМ и метформина. Рекомендуется прием препарата в дозе 100 мг/сут однократно внутрь, независимо от времени суток и приема пищи. Эта доза применяется как при монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Многоцентровая наблюдательная программа «Диа-Да»

В период с 1 ноября 2008 г. по 30 сентября 2009 г. в 10 крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Н. Новгород, Самара, Казань, Уфа, Челябинск, Омск, Новосибирск, Красноярск) была проведена оценка эффективности и безопасности применения ситаглиптина в комбинации с метформином у больных СД2. В исследование было включено 923 пациента СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} >7%), исходно не получающих медикаментозной терапии (14%) или получающих монотерапию метформином в дозе 1–2 г/сут (86%).

Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения в исследование:

- СД2;
- возраст ≥18 лет;
- диетотерапия без применения сахароснижающих препаратов или монотерапия метформином;
- уровень глюкозы плазмы натощак >6,1 ммоль/л или уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7%;
- длительность СД2 (по медицинским документам) не более 7 лет.

Критерии исключения из исследования:

- СД1;
- почечная недостаточность;
- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- беременность и лактация;
- диабетический кетоацидоз;
- прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина.

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 198 врачей-эндокринологов из 10 городов России. Исследование проводилось в амбулаторных условиях и носило наблюдательный характер. У пациентов, соответствующих критериям включения в программу исследования, исходно проводилось определение HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак (ГПН), массы тела, оценивались сопутствующие заболевания. Если пациент ранее получал терапию метформином, то на первом визите ему дополнительно назначалась терапия ситаглиптином в дозе 100 мг в сутки. Если же пациент до включения в исследование находился только на

диетотерапии, то ему сразу назначалась комбинированная терапия ситаглиптином 100 мг в сутки и метформином в дозе, рекомендованной лечащим врачом. Таким образом, после первого визита все 100% включенных пациентов получали комбинированную терапию ситаглиптином и метформином. На втором визите (через 3 месяца) повторно измерялись гликогемоглобин HbA_{1c}, глюкоза плазмы натощак (ГПН) и масса тела. При необходимости титровалась доза метформина. Доза ситаглиптина не менялась в течение всего периода наблюдения. Если, по мнению врача, на втором визите пациент нуждался в иной терапии (кроме ситаглиптина и метформина) или требовалась отмена препаратов, то пациент выбывал из группы наблюдения. На заключительном визите (через 6 месяцев после назначения комбинированной терапии) также оценивались HbA_{1c}, ГПН, масса тела, побочные явления терапии. Особое внимание пациентов было обращено на регистрацию случаев гипогликемии, которые они должны были фиксировать в дневниках самоконтроля гликемии (цифровым значением, если определяли по глюкометру, или описанием характерных симптомов).

Через 3 месяца после начала лечения и на финальном визите (6 месяцев лечения) все пациенты и врачи-эндокринологи заполняли анкету-опросник удовлетворенности проведенным лечением.

Характеристика пациентов и схемы лечения

В исследование было включено 923 больных СД2, соответствовавших критериям включения и исключения. На первом визите все включенные пациенты (923 человека) были обследованы по вышеуказанной программе. На втором визите прием ситаглиптина, равно как и метформина, прекратили по 1% больных (в основном вследствие развития диспепсических явлений). Эти пациенты выбыли из исследования. У оставшихся больных были исследованы HbA_{1c}, ГПН и масса тела. Суммарно все три визита полностью завершили 884 человека. Общая клиническая характеристика больных на первом визите представлена в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что все пациенты имели избыточный вес и неудовлетворительный контроль гликемии на предшествующей терапии.

Исходно только диетотерапию получали 14% больных, лечение метформином — 86%, из них 13% получали метформин в дозе менее 1000 мг, 50% — от 1000 до 2000 мг и 37% — от 2500 до 3000 мг. На втором визите у 27% больных потребовалось увеличение дозы метформина (вследствие недостаточного контроля гликемии), у 8% — уменьшение дозы метформина (вследствие выраженного снижения гликемии натощак или развития желудочно-кишечного дискомфорта).

Результаты

Исходно на момент включения в программу уровень HbA_{1c} в среднем составлял 8,4 %. При этом 50% пациентов имели HbA_{1c} от 7 до 8%, 27% пациентов — от 8 до 9%, 14% пациентов — от 9 до 10% и 9% пациентов — свыше 10%.

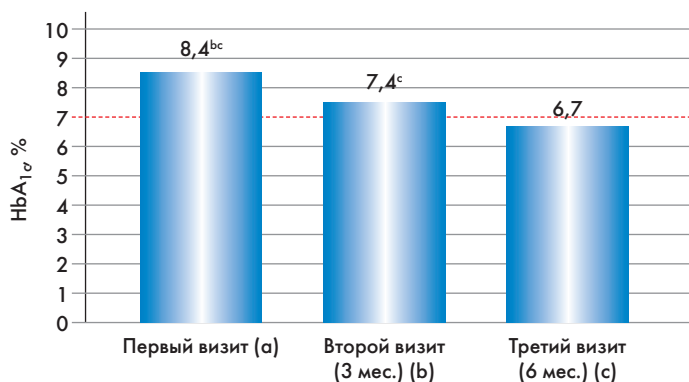


Рис. 1. Динамика среднего показателя HbA_{1c} на терапии ситаглиптином и метформином

Таблица 2

Динамика показателей контроля гликемии и массы тела у больных СД2 на фоне лечения ситаглиптином и метформином в течение 6 месяцев		
Параметры	На исходной терапии	Через 6 мес. лечения метформин + ситаглиптин
М+м		
масса тела (кг)	90,3+14,2	86,7+13,2
ГПН (ммоль/л)	8,8+2,1	6,1+0,9*
HbA _{1c} (%)	8,4+1,1	6,7+0,7*

* p<0,05.

За 6 месяцев лечения больных СД2 комбинацией ситаглиптина и метформина отмечалось достоверное снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 1,7 % (от 8,4 до 6,7%) (рис. 1).

При раздельном анализе динамики уровня HbA_{1c} в зависимости от исходных показателей метаболического контроля было выявлено, что снижение HbA_{1c} было тем больше, чем выше был исходный уровень этого показателя (рис. 2).

У больных СД2 с умеренной декомпенсацией заболевания (HbA_{1c} от 7 до 8%) 6 месяцев терапии ситаглиптином в комбинации с метформином привели к снижению уровня HbA_{1c} на 1,1 %, а при выраженном нарушении углеводного обмена (HbA_{1c}>10%) снижение этого показателя составило 4,1 %.

Целевых значений уровня HbA_{1c}<7% через 3 месяца терапии ситаглиптином и метформином достигли 38% больных, а через 6 месяцев – 76%. При этом доля больных с уровнем HbA_{1c} более 8% снизилась от 50 до 3% за 6 месяцев лечения (рис. 3).

Положительная динамика уровня HbA_{1c} сопровождалась достоверным снижением средних значений гликемии натощак (табл. 2).

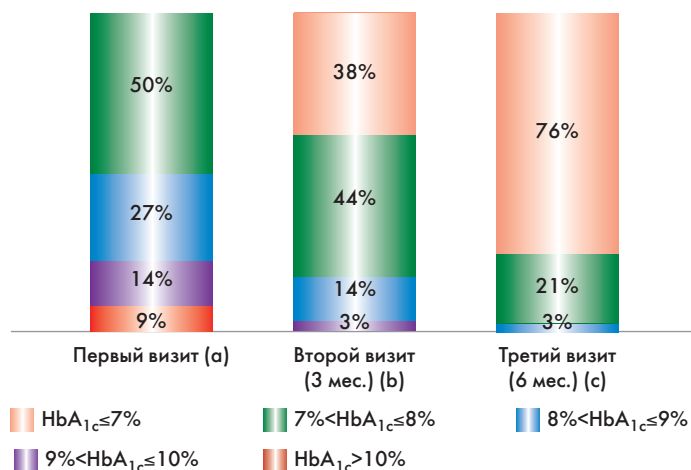


Рис. 3. Динамика доли больных СД2, достигших различных значений HbA_{1c} на лечении ситаглиптином и метформином

Таблица 3

Перечень нежелательных явлений, развившихся на терапии ситаглиптином и метформином (абс. значения)		
	Общее количество	
	Второй визит	Третий визит
Тошнота / рвота	5	2
Диарея / жидкий стул / понос	5	0
Гипогликемия / понижение уровня сахара	4	1
Гипертония / повышенное артериальное давление	3	0
Метеоризм / вздутие живота	2	1
Избыточный вес / прибавка в весе / ожирение	1	1
Гипергликемия / повышение уровня сахара	1	1
Потливость	1	0
Боли в области живота (эпигастрии, ЖКТ) / дискомфорт	1	0
Тяжесть в правом подреберье	1	0
Учащение стула	1	0
Посторонний привкус во рту / горечь во рту / металлический привкус во рту	0	1
Другое	2	0
ВСЕГО:	20	5

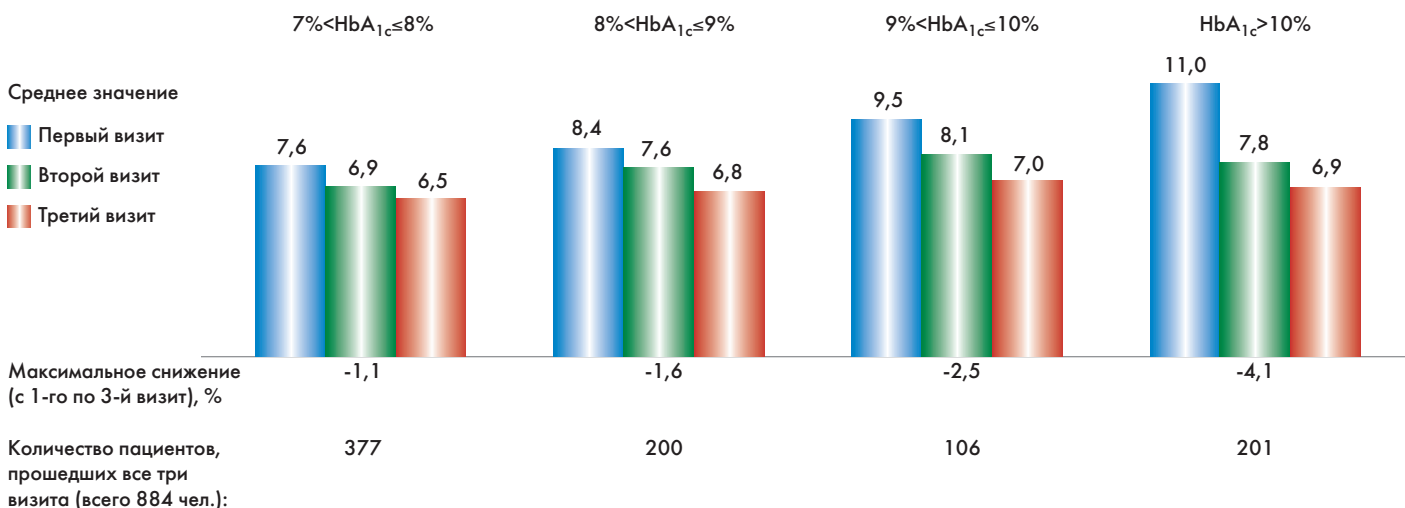


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} на терапии ситаглиптином и метформином в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}

Таблица 4

Вопросы для оценки удовлетворенности лечением пациентов и врачей (баллы)			
Категории опрашиваемых	Вопросы	Оценка (3 мес. лечения)	Оценка (6 мес. лечения)
Врачи-эндокринологи	1. Комбинация ситаглиптин + метформин обеспечивает значительное снижение гликемии	4,6	4,8
	2. Пациент выполняет назначения врача в отношении режима приема препаратов	4,8	4,9
	3. Риск возникновения гипогликемии на терапии ситаглиптином и метформином снижается	4,8	4,9
	4. Данная терапия не связана с увеличением веса	4,8	4,9
Больные СД2	1. Терапия ситаглиптином и метформином эффективно снижает уровень сахара в крови	4,5	4,8
	2. Меньше опасаясь возникновения гипогликемии	4,6	4,8
	3. Устраивает режим приема препаратов	4,7	4,9
	4. Хочу продолжить прием этих препаратов	4,8	4,9

Важным преимуществом предложенной терапии являлось то, что достижение целевых значений гликемии не сопровождалось увеличением массы тела (как это случается на фоне терапии секретагогами). Через 6 месяцев терапии имелась отчетливая тенденция (не достоверная) к снижению массы тела (табл. 2).

При анализе дневников самоконтроля гликемии случаи *гипогликемии* были зарегистрированы у 2,5% больных на втором визите (через 3 месяца лечения) и у 1,2% больных на третьем визите (через 6 месяцев лечения).

Нежелательные явления терапии были отмечены у 2,2% больных на втором визите и у 0,5% больных на финальном визите через 6 месяцев лечения. Нежелательные явления, развившиеся на терапии ситаглиптином и метформином, представлены в таблице 3.

На 3-м и 6-м месяце лечения пациентам и их лечащим врачам был предложен опросник удовлетворенности проводимым лечением. Вопросы представлены в таблице 4.

Ответы на вопросы оценивались по 5-бальной шкале (1 — полностью не согласен, 5 — полностью согласен). По полученным в результате анализа ответов данным выявлено, что за время участия пациентов в программе возросла их удовлетворенность получаемой терапией и желание продолжать выполнять назначения врача. Через 3 месяца на завершающем визите 3: 85% пациентов отметили, что меньше опасаются гипогликемий, средняя оценка составила 4,8 балла. За время программы также возросла удовлетворенность терапией и со стороны врачей. На финальном визите 81% врачей отметили, что комбина-

ция ситаглиптин + метформин обеспечивает значительное снижение уровня гликемии, оценка 4,8 балла. 93% врачей отметили, что данная терапия не связана с увеличением веса, оценка 4,9 балла (табл. 3).

Заключение

За время программы у пациентов с СД2, которым была назначена комбинация ситаглиптин + метформин:

- HbA_{1c} уменьшился в среднем на -1,7%: с 8,4 на визите 1 до 6,7% на визите 3 (95% доверительная вероятность);
- 76% пациентов достигли целевого показателя HbA_{1c} ≤ 7%;
- ГПН — статистически значимое снижение (с 8,8 ммоль/л на визите 1 до 6,1 ммоль/л на визите 3 в среднем);
- зарегистрирована низкая частота гипогликемических состояний (1,2% через 6 мес. лечения);
- зарегистрирована низкая частота побочных явлений (0,5% через 6 мес. лечения);
- выявлена стабильность массы тела (с тенденцией к ее снижению в среднем на 4 кг за 6 мес. лечения);
- отмечена высокая удовлетворенность лечением, как врачей, так и пациентов.

Таким образом, назначение комбинации ситаглиптин + метформин пациентам с СД2, получающим диетотерапию, или пациентам, некомпенсированным на монотерапии метформином, показало значительную эффективность в снижении гликемии, достижении целевых показателей HbA_{1c}, а также способствовало снижению веса и практически не вызывало гипогликемий.

Литература

1. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. — 1995. — 44. — P. 1249–1258.
2. Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A. et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2002. — 25. — P. 1737–1743.
3. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — 10 (Suppl 3). — P. 14–21.
4. Garber. A. Glucagon-like peptide-1 – based therapies: new developments and emerging data // *Journal Compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 10 (Suppl. 3). — 2008. — P. 22–35.
5. Hansen L., Deacon C., Ørskov C., et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine // *Endocrinology*. — 1999. — 140. — P. 5356–5363.
6. Goldstein B.J. et al. Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — 30. — P. 1979–1987.

Шестакова Марина Владимировна д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: nephro@endocrincentr.ru