

ІНГІБІТОРИ ДПП-4 БЕЗПЕЧНІ ЩОДО СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ДАНІ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ, ВИСВІТЛЕНІ НА 75-Й КОНФЕРЕНЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ

Питання кардіоваскулярної безпеки нового класу цукрознижувальних препаратів, інгібіторів дипептидилпептидази 4 типу (ДПП-4), сьогодні перебувають у центрі уваги світової ендокринологічної спільноти. Даний клас препаратів зайняв тверді позиції у провідних клінічних рекомендаціях з лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу (EASD, ADA, AACE та ін.) як додаток до метформіну, завдяки своїм унікальним властивостям. Інгібітори ДПП-4 здатні усувати гіперглікемію без підвищення ризику гіпоглікемії, мають нейтральний вплив на вагу, здатність уповільнювати апоптоз бета-клітин, не впливають на ішемічне прекодиціонування в міокарді, що вигідно відрізняє ці препарати від інших.

Отримані в ході дослідження SAVOR-TIMI 53 дані щодо вірогідного збільшення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) на фоні терапії інгібітором ДПП-4 саксагліптіном (3,5% у групі саксагліптину порівняно з 2,8% в групі плацебо; BP 1,27; 95% ДІ, 1,07–1,51; P=0,007) загострили увагу щодо безпечності застосування всього класу інгібіторів ДПП-4 [1]. Заспокоює той факт, що, незважаючи на збільшення кількості подій, пов'язаних із СН, частота первинної кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда й ішемічний інсульт, не збільшувалася і становила 7,3% і 7,2% у групі саксагліптину і плацебо відповідно; BP 1,00; 95% ДІ, 0,89–1,12; P=0,99. Не збільшувалась також частота вторинної сумарної кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, коронарну ревазуляризацію і госпіталізацію з приводу СН: 12,8% у групі саксагліптину і 12,4% у групі плацебо; BP 1,02; 95% ДІ, 0,94–1,11; P=0,66.

Застережливими були й результати дослідження EXAMINE з іншим представником класу гліптинів – алогліптіном, результати якого були отримані практично одночасно з дослідженням SAVOR: алогліптин порівняно з плацебо невірогідно збільшував кількість госпіталізацій з приводу СН (3,1% у групі алогліптину і 2,9% у групі плацебо (BP 1,07; P=0,66) [2]. Водночас за первинною комбінованою серцево-судинною кінцевою точкою

алогліптин порівняно з плацебо не викликав сумнівів щодо безпеки (16% у групі алогліптину і 16,5% у групі плацебо BP 0,98; P=0,73).

Подальший аналіз результатів дослідження SAVOR дозволив зробити висновки про те, що збільшення кількості випадків госпіталізації з приводу СН спостерігалися в когорті пацієнтів, які на початок дослідження вже мали СН певного ступеня важкості, а також розрахункову швидкість клубочкової фільтрації ≤ 60 мл / хв. [3]. В той же час аналіз дослідження EXAMINE показав, що тенденція до збільшення частоти госпіталізацій з приводу СН не залежала від наявності у пацієнтів СН до початку прийому досліджуваного препарату [4].

Клас інгібіторів ДПП-4 сьогодні включає 7 схвалених до використання в клінічній практиці молекул, і ще кілька гліптинів перебувають на різних фазах клінічних досліджень. Тому неабиякий інтерес викликає факт безпечності щодо прогресування СН інших препаратів групи гліптинів.

У червні 2015 р. в Бостоні вперше на щорічній ювілейній 75-й конференції Американської діабетичної асоціації були оприлюднені результати великого дослідження ефективності та безпеки сітагліптину у хворих на ЦД 2 типу TECOS (The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin), до якого були залучені 14671 пацієнтів [5]. Частота первинної кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт і госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, не відрізнялася в групі сітагліптину порівняно з плацебо: BP 0,98; 95% ДІ, 0,88–1,09; P<0,001. Частота госпіталізації з приводу СН в групі сітагліптину в дослідженні TECOS не відрізнялась від плацебо: 3,1% у групі сітагліптину і 3,1% у групі плацебо; BP 1,0; 95% ДІ, 0,83–1,2; P=0,98. Ці дані засвідчують кардіоваскулярну безпеку сітагліптину.

Увагу відвідувачів 75-ї конференції ADA також привернула постерна доповідь професора Університетського медичного центру Джорджауна А.З. Фу, в якій він виклав результати ретроспективного дослідження з реальної клінічної практики [6]. Вивчалася частота випадків госпіталізації з приводу СН серед пацієнтів із ЦД 2 типу та серцево-судинним захворюванням (ССЗ) в анамнезі та без такого з бази страхових компаній США за період 2010–2013 рр. До аналізу залучалися пацієнти, які не отримували препаратів порівняння (інгібіторів ДПП-4 або ПСС) впродовж ≥ 1 року до включення в аналіз.

Частота госпіталізації з приводу СН у хворих на ЦД 2 типу із серцево-судинним захворюванням в анамнезі та без такого

	ДПП-4 порівняно з ПСС				Саксагліптин порівняно з сітагліптином			
	Без ССЗ		ССЗ		Без ССЗ		ССЗ	
	Інгібітори ДПП-4	ПСС	Інгібітори ДПП-4	ПСС	Сакса	Сіта	Сакса	Сіта
N	82019	82019	27259	27259	43402	43402	13042	13042
Тривалість спостереження (міс)	171	164	187	177	181	187	206	206
Кількість випадків із СН	35	58	200	202	23	24	82	87
Частота на 100 пацієнто-років	0,091	0,157	1,434	1,527	0,107	0,108	1,116	1,180
ВР (95% ДІ)	0,585 (0,384–0,892)		0,946 (0,778–1,151)		0,990 (0,560–1,749)		0,945 (0,699–1,278)	
P	0,013		0,58		0,972		0,712	

Частота випадків госпіталізації з приводу СН при порівнянні груп пацієнтів, які отримували ПСС, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ДПП-4, вірогідно відрізнялася на користь інгібіторів ДПП-4 лише в групі пацієнтів без ССЗ в анамнезі ($P=0,013$), тоді як у когорті пацієнтів з наявним ССЗ різниці щодо виникнення СН між групами інгібіторів ДПП-4 і ПСС не було ($P=0,58$) (див. табл.). Не було також різниці за частотою госпіталізації з приводу СН при порівнянні інгібіторів ДПП-4 саксагліптину і сітагліптину, як у когорті пацієнтів із ССЗ в анамнезі ($P=0,97$), так і без ССЗ ($P=0,71$).

Таким чином, існуючі докази кардіоваскулярної безпеки інгібіторів ДПП-4, що отримані в ході великих плацебо-контрольованих досліджень і ретроспективного дослідження з реальної клінічної практики, дозволяють розглядати їх як препарати вибору в лікуванні хворих на ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. // *N Engl J Med.* – 2013. – 369. – P. 1317–26.
2. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. // *N Engl J Med.* – 2013. – 369. – P. 1327–35.
3. Scirica B.M., Braunwald E., Razl. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. // *Circulation.* 2014. – 130. – P. 1579–1588.
4. Zannad F., Cannon CP, Cushman WC. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. // *Lancet.* – 2015. – 23. – 385 (9982). – P. 2067–76.
5. Green J.B., Bethel M. A., Armstrong P.W. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. // *N Engl J Med.* – 2015. – June 8. – P. 1–11.
6. Fu A. Z., Johnston S., Sheehan J. et al. Risk of Hospitalization for Heart Failure with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors vs. Sulfonylureas and with Saxagliptin vs. Sitagliptin in a U.S. Claims Database. // Poster № 164-LB – 2015 Presented at the American Diabetes Association 75th Scientific Sessions, Boston, MA, 5–9 June 2015.

Підготували К.О. Зуєв, Т.Ю. Юзвенко