

Роль Онглизы (саксаглиптина) в лечении сахарного диабета 2-го типа

По материалам исследований, представленных на конгрессах Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской ассоциации диабета (ADA) в 2010 году

Онглиза – мощный селективный ингибитор дипептидилпептидазы (ДПП-4). Данные работ, представленных в 2010 г. на ежегодных конгрессах Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association – ADA), включают исследования и анализы, освещающие многообещающую роль Онглизы в лечении сахарного диабета (СД) 2-го типа. Согласно результатам комбинированной терапии, включающая Онглизу, улучшает показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сравнении с плацебо, особенно у пациентов с высоким исходным уровнем HbA_{1c} при большой длительности заболевания, низком исходном клиренсе креатинина и низких показателях функции β -клеток по HOMA-2B [2]. Значительные терапевтические результаты были достигнуты без повышения частоты гипогликемий и прочих нежелательных реакций. В ходе исследований также было продемонстрировано, что сочетание Онглизы и метформина представляет оптимальный вариант для стартовой антидиабетической терапии у ранее нелеченных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Обзорные данные доказывают, что гипогликемия (и страх развития гипогликемии) являются для пациентов барьером для начала противодиабетического лечения и ограничивают его эффективность. Таким образом, терапия, включающая такие препараты, как Онглиза (с низким риском развития гипогликемии), может оказаться более приемлемой для пациентов, поможет достичь гликемического контроля и оптимизировать качество жизни пациентов. Монотерапия Онглизой – многообещающий вариант лечения для пациентов с почечной недостаточностью, которым противопоказан прием метформина, поскольку Онглиза в специальной для таких пациентов дозе 2,5 мг хорошо переносится, а профиль ее безопасности приближается к таковому у плацебо [2].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – новый класс противодиабетических препаратов с хорошими показателями безопасности. Эти препараты уже включены в алгоритмы лечения СД 2-го типа ряда стран мира. В дальнейшем практический опыт их применения будет накапливаться, и, вероятно, со временем они займут доминирующую позицию. В данной статье представлены важные данные относительно Онглизы – мощного селективного ингибитора ДПП-4, почерпнутые из работ, представленных в 2010 г. на конгрессах ADA и EASD.

Эффективность Онглизы в качестве дополнительной терапии

На конгрессе EASD в 2010 году E. Allen и соавторы представили объединенный анализ исследований III фазы, сравнивающих Онглизу с плацебо в качестве препарата второй линии для добавления к монотерапии метформинем, препаратами сульфонилмо-

чевины или тиазолидиндионами [1]. Пациенты с СД 2-го типа, включенные в исследования, были старше 18 лет, показатель HbA_{1c} составил $\geq 7\%$. Целью анализа было оценить потенциально значимые взаимосвязи между исходными показателями пациентов и эффективностью Онглизы в дозе 5 мг в день в течение 24 недель приема препарата. Следующие подгруппы пациентов выделялись согласно их показателям: пол (мужчины, женщины); индекс массы тела – ИМТ (<30 , ≥ 30); возраст (<65 , ≥ 65 лет); длительность заболевания СД 2-го типа ($\leq 1,5$, ≤ 3 , >3 , <5 , ≥ 5 , ≥ 10 лет); клиренс креатинина ($\leq 0,8$, $\geq 0,8$ мл/с); гомеостатическая модель оценки функции β -клеток (HOMA-2B – Homeostasis model assessment 2 β -cell function; $\leq 58,6$ и $>58,6$; исходная медиана исследования). Эффективность Онглизы (среднее изменение показателя HbA_{1c} по сравнению с приемом плацебо в течение 24 недель) определялась в каждой подгруппе пациентов. Исходный показатель HbA_{1c} при лечении Онглизой снижался в большей степени, чем при приеме плацебо. Снижение HbA_{1c} составило от $-0,52\%$ до $-0,93\%$ во всех демографических подгруппах и подгруппах СД 2-го типа, включая подгруппы по полу, ИМТ, возрасту и функции почек. Отмечалась тенденция к большему снижению показателя HbA_{1c} у пациентов с более длительным течением СД 2-го типа (≥ 5 лет), низким исходным уровнем клиренса креатинина и более низким исходным показателем HOMA-2B [1].

Также были проанализированы взаимосвязи между эффективностью Онглизы и исходным показателем HbA_{1c} по объединенным результатам клинических испытаний III фазы [3]. Как ожидалось по результатам метарегрессионного анализа данных других исследований различных пероральных противодиабетических препаратов, более выраженного снижения HbA_{1c} добивались у пациентов с большим исходным показателем HbA_{1c} . У пациентов с исходным HbA_{1c} 8,6–8,9% и 9% среднее плацебо-корректированное снижение HbA_{1c} составило -1% и $-0,86\%$ соответственно. У тех пациентов, чей исходный уровень HbA_{1c} был близок к целевому (т.е. $<7,5\%$), более 50% достигли целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ без развития эпизодов гипогликемии [3]. Другие нежелательные явления в публикациях не отмечались.

Онглиза продемонстрировала сходную эффективность без увеличения частоты гипогликемий по сравнению с другими стимуляторами секреции инсулина

Свойство Онглизы снижать HbA_{1c} , не повышая частоту гипогликемий, объясняется глюкозозависимым действием препарата, что является одним из главных преимуществ инкретинов по сравнению с другими стимуляторами секреции инсулина, такими как препараты сульфонилмочевины. С.М. Goke и соавторы проверили эту гипотезу в ходе 52-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования

(фаза IIIb). Сравнили эффективность и безопасность добавления Онглизы в дозе 5 мг в день или глипизид к лечению с помощью монотерапии метформином у пациентов с СД 2-го типа и неадекватным гликемическим контролем на стабильной дозе метформина ≥ 1500 мг в день при $HbA_{1c} > 6,5-10\%$. При необходимости доза глипизиды повышалась с 5 до 20 мг в день (средняя дозировка – 14,7 мг в день; 51% пациентов получали дозу 20 мг в день) [4]. Результаты, представленные на заседаниях 70-го ежегодного конгресса ADA, показали, что терапия Онглизой – не менее эффективна по сравнению с глипизидом в качестве препарата второй линии при добавлении к монотерапии метформином, но при этом лечение с добавлением Онглизы связано со значительным уменьшением частоты развития эпизодов гипогликемии (3,0% против 36,3%; $p < 0,0001$) и некоторым позитивным влиянием на массу тела (среднее изменение – 1,1 кг [Онглиза] против +1,1 кг [глипизид]; $p < 0,0001$). Нежелательные явления реже встречались при назначении Онглизы, чем глипизид (9,8% против 31,2%). При исключении гипогликемии соотношение пациентов по прочим нежелательным явлениям было сходным в двух группах (Онглиза 56,8% против глипизиды 54,9%), как и частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений (4%) [4].

Онглиза в комбинации с метформином в качестве стартовой терапии у нелеченных пациентов

Один из наиболее интересных вариантов использования ингибитора ДПП-4 совместно с метформином – стартовая терапия СД 2-го типа, поскольку титровать дозу ингибиторов ДПП-4 легко, к тому же, они не имеют дополнительных нежелательных явлений при сочетании с метформином. В своем исследовании, представленном на заседании 70-го ежегодного конгресса ADA, Pflutzner и соавторы показали отдаленные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем, состоявшего из короткого периода (первичного) длительностью 24 недели и последующего 52-недельного расширенного наблюдения (всего 76 недель), для оценки долгосрочной эффективности и переносимости стартовой комбинированной терапии Онглизой и метформином в сравнении с монотерапией Онглизой или метформином у нелеченных пациентов с СД 2-го типа и повышенным уровнем HbA_{1c} (средний исходный показатель $HbA_{1c} - 9,5\%$) [5]. В комбинированной терапии дозы Онглизы были 5 мг и 10 мг, однако результаты оказались довольно схожими. На 76-й неделе снижение HbA_{1c} от исходного уровня было достоверно выше в группе комбинированной терапии Онглизой в комбинации с метформином в сравнении с группами монотерапии (-2,3% против -1,6% в группе Онглизы и -1,8% в группе метформина), равно как и доля пациентов, достигших целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ (51% против 25% и 35% соответственно). Частота нежелательных явлений была практически одинаковой во всех группах (Онглиза 10 мг плюс метформин – 68,4%; Онглиза плюс плацебо – 66,3%; метформин плюс плацебо – 68,3%). Более того, комбинированная терапия Онглизой в комбинации с метформином не повышала частоту гипогликемий в сравнении с обоими вариантами монотерапии [5].

Анализ фармакокинетики

В разделе фундаментальных наук Zhang и соавторы представили на заседании 70-го ежегодного конгресса ADA работу, описывающую фармакокинетику саксаглиптина и его основного метаболита 5-гидроксисаксаглиптина – у здоровых лиц и у больных СД 2-го типа с целью количественной оценки частоты индивидуальных вариантов концентраций и разработки рекомендаций по дозированию для больных СД 2-го типа и при назначении пациентам из особых популяций [6]. Фармакокинетика саксаглиптина и 5-гидроксисаксаглиптина может быть описана с помощью двухкомпонентной линейной модели без переменных во времени параметров, она была сходной как у здоровых лиц, так и у больных СД 2-го типа. Не отмечалось существенной аккумуляции препарата после применения 1 раз в день. Значительно влияла на клиренс саксаглиптина и 5-гидроксисаксаглиптина функция почек, оцениваемая по клиренсу креатинина. На показатели фармакокинетики не оказывали достоверного влияния пол, масса тела, возраст или раса. Результаты моделирования фармакокинетики саксаглиптина и 5-гидроксисаксаглиптина для здоровых лиц и больных СД 2-го типа подтверждаются практическими данными при дозировании саксаглиптина 1 раз в день, но без коррекции только на массу тела, пол, возраст или расу. Однако при назначении дозы саксаглиптина нужно учитывать функциональное состояние почек [6].

Монотерапия у пациентов с почечной недостаточностью

Для исследования клинического применения Онглизы у больных с почечной недостаточностью было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах в течение 12 недель. Оценивались эффективность и безопасность Онглизы в дозе 2,5 мг в день у взрослых с СД 2-го типа при $HbA_{1c} 7\%-11\%$ и наличии почечной недостаточности умеренной тяжести (оценка по клиренсу креатинина – в пределах от $\geq 0,50$ до $0,84$ мл/с) или тяжелой (клиренс креатинина $< 0,50$ мл/с), включая терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) с гемодиализом [7]. Пациенты (96%) продолжали прием базисной терапии пероральными противодиабетическими средствами (32%) и инсулином (74%). По результатам исследования Nowicki и соавторов, представленным на заседании 70-го ежегодного конгресса ADA, усредненное итоговое снижение HbA_{1c} от начала исследования до 12-й недели у пациентов с почечной недостаточностью было достоверно более выражено в группе Онглизы по сравнению с плацебо. В подгруппах с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью снижение HbA_{1c} в группе Онглизы было значительно более выраженным по сравнению с плацебо, тогда как в подгруппе с ТСПН у больных на гемодиализе снижение показателя HbA_{1c} в лечебных группах достоверно не отличалось. Онглиза хорошо переносилась, профиль безопасности был подобен плацебо (нежелательные явления отмечались у 57,6% пациентов в группе Онглизы и у 54,1% – в группе плацебо; гипогликемия развивалась соответственно у 20,0% и 22,4% пациентов) [7]. Таким образом, Онглиза может быть эффективным препаратом противо-

діабетической терапии у больных с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, в случаях, когда обычно назначается инсулин, а метформин противопоказан, хотя Онглиза не рекомендована пациентам с ТСПН на гемодиализе.

Сохранение функции β -клеток

Инкретин и особенно глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) оказывают многообещающее влияние на массу β -клеток, ингибируя апоптоз и даже стимулируя образование новых β -клеток из клеток-предшественников. Это было продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo* на мышах. Pouchet и соавторы представили на заседании 46-го ежегодного конгресса EASD результаты эксперимента по сравнению влияния Онглизы и ситаглиптина, которые ингибируют ДПП-4 и снижают его инактивирующее действие на ГПП-1 – на сохранение массы β -клеток у мышей на диете, содержащей большое количество жира, после воздействия стрептозоцина [8]. Гликемический контроль оценивался с помощью перорального теста толерантности к глюкозе и определения уровня глюкозы крови натощак на 3-й неделе и на 36-й день соответственно после введения стрептозоцина. В обработанных формалином парафиновых блоках образцов, взятых через 36 дней после начала лечения, определялось количество β -клеток с помощью автоматизированной визуализирующей системы. У животных после воздействия стрептозоцина по сравнению с плацебо (6,8%) уровни HbA_{1c} были достоверно ниже как в группе Онглизы (6,1%; $p < 0,01$), так и в группе ситаглиптина (6,3%; $p < 0,05$). Общая масса β -клеток также была выше в группах Онглизы (0,28 мг) и ситаглиптина (0,42 мг), чем в группе плацебо ($p < 0,05$ в обоих случаях). Таким образом, оба ингибитора ДПП-4 показали сходное улучшение гликемического контроля и массы β -клеток у мышей на диете, богатой жирами, после введения стрептозоцина – стрептозоциновая модель дегенерации β -клеток поджелудочной железы [8]. Ранее эти результаты уже были показаны для ситаглиптина, однако для Онглизы – впервые.

Преимущества снижения частоты гипогликемий для пациентов

На 46-м ежегодном заседании EASD были представлены две дополнительные работы, освещавшие преимущества лечения такими препаратами, как Онглиза, которые не повышают частоту развития гипогликемий: в обеих работах отражались результаты исследования PANORAMA – большого общеевропейского перекрестного популяционного исследования (NCT00916513) пациентов с СД 2-го типа, получавших сахароснижающую терапию (либо пероральные сахароснижающие препараты [ПСП], либо инъекционные – инсулин и аналоги рецепторов ГПП-1 – с ПСП или без них) [9, 10]. В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 40 лет с диагнозом СД 2-го типа длительностью > 1 года до набора в исследование и анамнезом заболевания > 1 года. Анализ данных должны были оценить удовлетворенность пациентов лечением, качеством жизни, долю пациентов, достигших целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$. В одной из работ представлены последние данные из 9 стран по гликемическому контролю у пациентов с СД 2-го типа в связи с вариантами назначенных лечебных схем.

Авторы обнаружили, что хотя гликемический контроль в Европе улучшается, по-прежнему существует необходимость в оптимальной схеме лечения для больных СД 2-го типа [9]. Трудности в достижении цели лечения возрастали с интенсификацией терапии (возможно, из-за большей длительности заболевания СД 2-го типа) и с увеличением частоты проявления гипогликемии. Фактически авторы показали, что частота тяжелой и нетяжелой гипогликемии при СД 2-го типа ассоциирована с увеличивающимся негативным влиянием СД на качество жизни, меньшей удовлетворенностью результатами лечения и возрастающим страхом перед возможным риском развития нового эпизода гипогликемии, который является ключевым барьером на пути к достижению целевого контроля гликемии у ряда пациентов [10].

Выводы

Работы, представленные на конгрессах ADA и EASD в 2010 г., показали, что Онглиза является мощным селективным ингибитором ДПП-4, который можно принимать 1 раз в день в качестве препарата второй линии на фоне монотерапии метформином, препаратами сульфонилмочевины или тиазолидиндионами. Являясь стимулятором секреции инсулина, эффективность препарата Онглиза сопоставима с эффективностью препаратов сульфонилмочевины, но без существенного повышения частоты эпизодов гипогликемии и без повышения массы тела. Наиболее выраженный эффект при назначении Онглизы отмечается при назначении в качестве стартовой терапии с метформином, препарат хорошо переносится различными категориями пациентов, включая больных с почечной недостаточностью, даже в случае назначения половины обычной терапевтической дозы (2,5 мг). По данным лабораторных экспериментов Онглиза имеет потенциал в отношении сохранения функции β -клеток, хотя эти данные еще предстоит исследовать в клинике.

Литература

1. Allen E., Donovan M., Berglind N., Maheux P. Efficacy of saxagliptin according to patient baseline characteristics: a pooled analysis of three add-on pivotal randomised phase 3 clinical trials // EASD. – 2010. – P. 826-P.
2. Aschner P.J. The role for saxagliptin within the management of type 2 diabetes mellitus: an update from the 2010 European Association for the Study of Diabetes (EASD) 46th annual meeting and the American Diabetes Association (ADA) 70th scientific session // Diabetol. Metab. Syndr. – 2010. – Vol. 2. – P. 69.
3. Maheux P., Donovan M., Allen E. et al. Efficacy of saxagliptin in relation to baseline HbA_{1c} in a pooled analysis of three add-on pivotal randomised phase 3 clinical trials // EASD. – 2010. – P. 825-P.
4. Goke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // ADA. – 2010. – P. 578-P.
5. Pflutzner A., Paz-Pacheco E., Berglind N. et al. Saxagliptin initial combination with meformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes: 76-week results // ADA. – 2010. – P. 64-OR.
6. Zhang L., Boulton D.W., Pfister M. Exposure modeling of Saxagliptin and 5-Hydroxy Saxagliptin in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes to support Saxagliptin dosing recommendations // ADA. – 2010. – P. 675-P.
7. Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment compared with placebo // ADA. – 2010. – P. 550-P.
8. Pouchet S.M., Francis J., Vickers S. et al. Preservation of pancreatic beta cell mass in high fat-fed STZ treated mice by the Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors saxagliptin and sitagliptin // EASD. – 2010. – P. 567-P.
9. de Pablos-Velasco P., Bradley C., Eschwege E. et al. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes // EASD. – 2010. – P. 1012-P.
10. Bradley C., Eschwege E., de Pablos-Velasco P. et al. The PANORAMA pan-European Survey: Impact of severe and non-severe hypoglycaemia on quality of life and other patient reported outcomes in patients with type 2 diabetes // EASD. – 2010. – P. 580-P.

Подготовлено редакцией журнала «Ліки України»
Статья публикуется при поддержке
ООО «АстраЗенека Украина»