

## ОГЛЯДИ

### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИТАГЛИПТИНА. 10 ЛЕТ НА РЫНКАХ МИРА\*

Кравчун Н. А.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков  
kravchunna@mail.ru*

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, лиц с ожирением и инсулинорезистентностью доказано значительное снижение инкретинового эффекта, т. е. уменьшение секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой при сохраненной его секреции в ответ на внутривенное введение глюкозы. Снижение инкретинового эффекта влечет за собой нарушение инсулинового ответа на прием углеводов и, что закономерно, увеличение уровня глюкозы в крови. Вторым методом преодоления разрушающего действия фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (после синтеза миметиков и аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)) стало создание его ингибиторов.

Первым, одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4, стал ситаглиптин. В США он был выведен на рынок в 2006 г.

Ситаглиптин (Янувия™) ингибирует активность ДПП-4 в течение суток, а начало его действия наступает через 30 мин после приема препарата. При этом уровень интактных ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) возрастает в 2–3 раза. Важно, что ингибирование активности ДПП-4 при приеме препарата приводит к повышению как тощакового, так

и постпрандиального уровня инкретинов [1]. Ингибиторы ДПП-4 считаются нейтральными в плане влияния на вес.

Ситаглиптин на сегодняшний день является самым изученным представителем класса глиптинов с наибольшей доказательной базой [2–5]. Согласно данным ClinicalTrials.gov, по ситаглиптину было проведено более 400 исследований.

В результате действия ситаглиптина происходит глюкозозависимое увеличение синтеза и высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижение секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками. Ситаглиптин — это сильный, высокоселективный ингибитор ДПП-4.

Ситаглиптин характеризуется очень низким риском развития гипогликемических состояний, как и другие ингибиторы ДПП-4, что является значимым преимуществом этого класса лекарственных средств [6–8], может использоваться в качестве монотерапии и в комбинации с любыми другими сахароснижающими средствами, в том числе и инсулином [9, 10].

Представляет интерес анализ результатов исследований и наблюдений, имеющих к настоящему времени в научной медицинской литературе, посвященный ингибиторам ДПП-4, в частности, ситаглиптину.

\*Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.  
Рукопись поступила в редакцию 28.03.2016.

Так, с 2009 по 2010 г. во Франции проведено многоцентровое проспективное наблюдательное исследование ODYSSEÉ. Первичной целью исследования было продемонстрировать преимущество в количестве дней до изменения в лечении у больных СД 2 типа, которые проходили двойную комбинацию терапии метформин + ситаглиптин в сравнении с метформин + сульфонилмочевина.

Распределения пациентов по заданной медицинской стратегии не было predetermined, поскольку исследование проводилось в условиях реальной клинической практики.

Обсервационное исследование ODYSSEÉ, которое проводилось в группе больных СД 2 типа с последующим наблюдением в учреждениях первичной медицинской помощи во Франции, продемонстрировало, что длительность терапии без изменения с применением комбинации метформин + ситаглиптин в 2 раза больше лечения традиционной комбинации метформин + сульфонилмочевина (4,32 мес. против 20,2 мес.), т.о. увеличение средней длительности поддержания двойной терапии метформин + ситаглиптин составило 23 мес. Уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) снизился на 0,6% до изменения терапии в обеих группах. Симптоматическая гипогликемия наблюдалась у 9,7% пациентов из группы метформин + ситаглиптин по сравнению с 21% из группы метформин + сульфонилмочевина (53,9% из препаратов сульфонилмочевины составлял гликлазид) [11]. Обращает на себя внимание, что в данном исследовании принимали участие 3453 больных.

Учеными из Канады [12] проведено сравнительное ретроспективное популяционное когортное исследование по безопасности и эффективности применения ситаглиптина и сделаны выводы, что использование указанного препарата не было связано с повышенным риском госпитализации от всех причин или смерти по сравнению с применением других сахароснижающих препаратов у впервые проходивших лечение пациентов с СД 2 типа.

Японскими учеными изучено наиболее краткосрочное действие ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина на секрецию инсулина,

глюкагона и инкретиновых гормонов у пациентов с СД 2 типа: анализ теста толерантности к пище. Результаты исследования свидетельствуют, что наиболее краткосрочное лечение (3 дня) стаглиптином существенно снижает уровень постпрандиальной глюкозы плазмы.

Такое раннее снижение, вероятно, является результатом подавления чрезмерной секреции глюкагона через прямое воздействие на активность ГПП-1. Положительная динамика постпрандиальной глюкозы плазмы, как результат подавления секреции глюкагона, является преимуществом ситаглиптина в лечении пациентов с СД 2 типа [13, 14].

В российском наблюдательном многоцентровом исследовании «Диа-Да» [7] получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности комбинации ситаглиптина и метформина, в том числе у больных с выраженной глюкозотоксичностью. В исследовании было задействовано 923 больных СД, не получавших лечение сахароснижающими препаратами или монотерапию метформином. Результаты исследования свидетельствуют о достижении целевого уровня  $HbA_{1c} \leq 7\%$  у 76% больных СД 2 типа, находившихся на комбинированном лечении «ситаглиптин + метформин». У больных СД 2 типа с умеренной декомпенсацией заболевания ( $HbA_{1c}$  от 7 до 8%) терапия ситаглиптином в комбинации с метформином в течение 6 месяцев привела к снижению уровня  $HbA_{1c}$  на 1,1%, а при выраженном нарушении углеводного обмена ( $HbA_{1c} > 10\%$ ) снижение этого показателя составило 4,1%.

Интересны результаты, представленные британскими учеными [15], о том, что ситаглиптин снижает активность циркулирующего фермента ДПП-4 и улучшает толерантность к глюкозе, глюкозозависимую секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и снижает уровень триглицеридов и холестерина. Ингибирование ДПП-4 улучшает опознающую память (1,2-кратное увеличение) без гипермоторной активации или повышения уровня тревоги. Улучшение памяти и способностей к обучению было связано со сниженным иммунным окрашиванием

8-оксогуанина и повышенным окрашиванием двойного экортина (DCX) в гиппокампе, что указывает на снижение оксидативного стресса в ткани мозга и повышение гиппокампального неврoгенеза, соответственно. Эти эффекты ассоциировались со значительной активацией экспрессии гиппокампальных генов GPP-1R, GIP, синаптофизина, SIRT1, GSK-3 $\beta$ , SOD2, Nrf2, и VEGF. Как следствие терапии ситаглиптином было отмечено значительное повышение концентрации GPP-1 в плазме и ткани мозга, при этом активность DPP-4 в ткани мозга не изменялась.

В ретроспективном анализе обобщённые данные пожилых пациентов, участвовавших в одном из трёх двойных слепых исследований, в которых сравнивались эффекты терапии ситаглиптином (100 мг/день) и сульфонилмочевинной (дозы титровались), были проанализированы по следующим показателям: изменение HbA<sub>1c</sub>, глюкозы плазмы натощак, массы тела, рапортированные случаи симптоматической гипогликемии. В этих исследованиях пациенты, находящиеся на диете либо на монотерапии метформином, были рандомизированы на ситаглиптин либо глипизид в течение 104 недель (исследование 1 и исследование 2), и на ситаглиптин либо глимепирид в течение 30 недель (исследование 3). Анализ включил 372 пациента пожилого возраста. Авторами сделан вывод, что результаты лечения пожилых пациентов с СД 2 типа показывают: ситаглиптин, в отличие от сульфонилмочевин, обеспечивает контроль гликемии с низкой частотой гипогликемии и снижением массы тела [16].

Представляет значительный интерес исследование [17], проведенное для оценки анти-остеопорозного эффекта метформина и ситаглиптина у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом. В этом исследовании 40 женщин были рандомизированы в две равные группы. 1-я группа получала метформин (Glucophage<sup>®</sup> 500 mg) по 1 таблетке дважды в день, 2-я группа получала ситаглиптин (Januvia<sup>®</sup> 100 mg) по 1 таблетке в день в течение 12 недель. Были собраны образцы крови натощак и образцы мочи для определения общей алкалоидной фосфата-

зы плазмы (ALP), остеокальцина и деоксипиридинолина в моче (DPD). Лабораторные анализы были сделаны в начале исследования, через 4 и через 8 недель, и в конце исследования. Минеральная плотность кости переднезадней области пояснично-крестцового отдела позвоночника была измерена методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в начале исследования и через 12 недель. В группе лечения метформином средние значения всех маркеров процесса обновления костной ткани на 12 неделе лечения не отличались значительно от исходных значений. Во 2-й группе, а именно в группе лечения ситаглиптином, среднее значение общей ALP плазмы значительно снизилось, уровни остеокальцина плазмы незначительно постепенно снижались на 10% к 12-й неделе, в то же время, DPD в моче снизился значительно и удерживался на уровне 28% снижения на 12 неделе.

Сделано заключение, что метформин не оказывает ни остеогенного, ни анти-остеопорозного действия, тогда как ситаглиптин может положительным образом регулировать метаболизм в костной ткани.

Учеными университета г. Павия (Италия) оценена эффективность ситаглиптина при СД 2 типа после 5 лет терапии [18]. Представлены результаты лечения 624 пациентов, которые недостаточно контролировались на базовой терапии, добавив им в схему лечения 100 мг ситаглиптина в сутки. Характеристики пациентов: 216 принимали метформин как монотерапию, 206 — сульфонилмочевину, 202 — пиоглитазон, соответственно. Ситаглиптин добавлялся к метформину, сульфонилмочевине и пиоглитазону, соответственно. Результаты терапии сравнивались с данными 620 пациентов, которые принимали сульфонилмочевину + метформин, пиоглитазон + метформин, пиоглитазон + сульфонилмочевину. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и длительности диабета. Было отмечено, что добавление ситаглиптина к базовой гипогликемической терапии приводит к снижению HbA<sub>1c</sub>, сопоставимому с таковым при лечении сульфонилмочевинной после 2-х лет. Но после 5 лет терапии изме-

нения  $HbA_{1c}$  отражают лучший гликемический контроль при терапии ситаглиптином по сравнению с другими схемами, особенно при сравнении с сульфонилмочевинной. Другие исследуемые параметры, такие как глюкоза плазмы натощак, постпрандиальная глюкоза, уровень инсулина, только подтверждают тренд, отмеченный для уровня  $HbA_{1c}$ . В отношении индекса массы тела, этот показатель повысился при терапии сульфонилмочевинной и пиоглитазоном по сравнению с ситаглиптином. Пациенты, получавшие сульфонилмочевину, имели выше частоту эпизодов гипогликемии по сравнению с пациентами на ситаглиптине.

Итак, ситаглиптин удерживает свои положительные эффекты в отношении гликемии и уровня инсулина плазмы натощак при длительной терапии.

И, конечно же, нельзя не остановиться на исследовании TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Целью его явилась оценка сердечно-сосудистых конечных точек при длительном использовании ситаглиптина в комбинации со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией без ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем при наличии сердечно-сосудистого заболевания [19, 20]. TECOS — это крупнейшее многоцентровое исследование с участием 14 724 больных СД из 38 стран в возрасте старше 50 лет с исходным уровнем  $HbA_{1c}$  6,5–8% и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих один или два антидиабетических лекарственных препарата, к терапии которых методом рандомизации был добавлен ситаглиптин или плацебо. Целью данного исследования явилась оценка эффектов, оказываемых на сердечно-сосудистые исходы, и клиническая безопасность при добавлении ситаглиптина к сахароснижающей терапии.

Первичная комбинированная конечная точка включала кардиоваскулярную смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии [21].

Результаты свидетельствуют, что применение ситаглиптина показало отсутствие

статистически достоверных различий по показателю частоты совокупных кардиоваскулярных событий (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) по сравнению с обычным лечением без использования препарата.

Исследование TECOS подтверждает профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности оказалась одинаковой в группах сравнения, что свидетельствует о высокой сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина. Не установлено повышения частоты других неблагоприятных событий на фоне длительной терапии ситаглиптином, в частности, рака поджелудочной железы и панкреатита.

Однако безопасность препаратов класса ингибиторов ДПП-4 в отношении риска развития сердечной недостаточности различна, особенно у пациентов, страдающих сердечными или почечными заболеваниями. Согласно результатам 2-х крупных клинических исследований (SAVOR и EXAMINE), оценивавших безопасность препаратов у пациентов с СД 2 типа, применение саксаглиптина и алоглиптина приводило к госпитализации по поводу сердечной недостаточности чаще, чем плацебо. Основываясь на этих данных, в начале 2016 FDA опубликовало предупреждение о повышении риска развития сердечной недостаточности на фоне приема алоглиптина и саксаглиптина, а также рекомендации прекращения терапии и переход на другие препараты в случае ее развития [22]. Новая информация о предостережении внесена в инструкции к препаратам.

Таким образом, представленные данные дают основание заключить, что ингибитор ДПП-4 ситаглиптин имеет на сегодняшний день достаточно обширную доказательную базу и мировой опыт клинического применения, характеризующийся отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, по праву может занимать одну из лидирующих позиций среди антидиабетических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dedov II, Shestakova MV. Inkretiny: novaja vеха v lechenii saharnogo diabeta 2 tipa, *Moskva*, 2010: 92 p.
2. Chan J C, Scott R, Ferreira AJC, et al. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(7):545-555.
3. Deacon CF. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:7-18.
4. Deacon CF, Holst JJ. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 14(15):1-7.
5. Mkrtumjan AM, Birjukova EV, Morozova IA. *Poliklinika* 2015; 1:63-70.
6. Mkrtumjan AM, Birjukova EV. *Saharnyj Diabet* 2005; 31(2):34-41.
7. Shestakova MV. *Saharnyj Diabet* 2010; 3:57-60.
8. Ahr B. *Targets and Therapy* 2010; 3:31-41.
9. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2):167-177.
10. Williams-Herman D, Xu L, Teng R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1):67-76.
11. Valensi P, et al. *Diab Metab* 2015; 41(3):231-238.
12. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. *BMJ* 2013; 25:346.
13. Murai K, Katsuno T, Miyagawa JI, et al. *Japan Drugs RD* 2014; 14(4):301-308.
14. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4612-4619.
15. Gault VA, Lennox R, Flatt PR. *Diabetes Obes Metab* 2015; 28:208-215.
16. Shankar RR, Xu L, Golm GT, et al. *Engel Int J Clin Pract* 2015; 69(6):626-631.
17. Hegazy SK. *J Bone Miner Metab* 2015; 33(2):207-212.
18. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. *Pharmacol Res* 2015; 100:127-134.
19. Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin, available at: <http://www.dtu.ox.ac.uk/tecos/protocol.php>.
20. Sitagliptin cardiovascular outcome study (0431-082 AM1) (TECOS), available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205>.
21. DOSM. *Diabet, Ozhyrinnja, Metabolichnyj Syndrom* 2015; 4(IV):10-16.
22. IMS Health, Total Patient Tracker. Year 2015. Extracted January 2016.

### ДОКАЗОВА БАЗА КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СІТАГЛІПТИНУ. 10 РОКІВ НА РИНКАХ СВІТУ

Кравчун Н. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
[kravchunna@mail.ru](mailto:kravchunna@mail.ru)

Представлено огляд наукової літератури про стан лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, першим схваленим препаратом із групи інгібіторів ДПП-4 ситагліптин. Розглянуто ефекти лікування ситагліптин на вуглеводний обмін, метаболізм кісткової тканини, оцінку серцево-судинної безпеки.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ситагліптин, серцево-судинна безпека.

### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИТАГЛИПТИНА. 10 ЛЕТ НА РЫНКАХ МИРА

Кравчун Н. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков  
[kravchunna@mail.ru](mailto:kravchunna@mail.ru)

Представлен обзор научной литературы о состоянии лечения больных сахарным диабетом 2 типа, первым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4 ситагліптин. Рассмотрены эффекты лечения ситагліптин на углеводный обмен, метаболізм костной ткани, оценку сердечно-сосудистой безопасности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ситагліптин, сердечно-сосудистая безопасность.

## EVIDENCE BASE OF SITAGLIPTIN CLINICAL USE. 10 YEARS IN THE MARKET OF THE WORLD

N. Kravchun

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
kravchunna@mail.ru*

A review of the scientific literature about treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with the help of the first approved drug from the group of DPP-4 inhibitor sitagliptin was presented. The effects of the treatment of sitagliptin on carbohydrate metabolism, bone metabolism, evaluation of cardiovascular safety were given.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sitagliptin, cardiovascular safety.

---

**Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах (изданиях).**

Настоящая информация предоставлена Компанией в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(ам) может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации до назначения.

© 2016 ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА». Все права защищены.

Материал утвержден к печати: апрель 2016 г.

Материал действителен до: апрель 2018 г. DIAB-1181082-0001.

Если у вас появились вопросы относительно продуктов MSD, пишите нам по следующему адресу: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com), либо обращайтесь на [www.medical-msd.com](http://www.medical-msd.com)

МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк», ул. Николая Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038, [www.msd.ua](http://www.msd.ua)

Написать: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com)

Позвонить: +38 (044) 393 74 80

