

Влияние терапии ситаглиптином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа: проспективное рандомизированное исследование

Расширенный реферат статьи Sato A, Takei M, Hiramatsu K, Takeda T, Miyamoto T, Yamazaki M, Sato Y, Komatsu M. Effects of sitagliptin on pancreatic beta-cells in type 2 diabetes with sulfonylurea treatment: a prospective randomized study // J Clin Med Res 2019; 11 (1): 15–20. Реферат подготовлен А.В. Одерий.

Цель. Это проспективное рандомизированное, многоцентровое, открытое, сравнительное исследование было проведено с целью оценки влияния ситаглиптина на показатели гликемии и функцию бета-клеток у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, получавших глимепирид в низких дозах.

Методы. В исследование проспективно был включен 41 пациент с сахарным диабетом 2 типа (возраст: 20–75 лет; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}): 7,4–9,4 %). Все они получали глимепирид в низких дозах (≤ 2 мг в сутки). Пациенты были рандомизированы на две группы: группу глимеперида (Г), в которой дозу препарата постепенно увеличивали до 6 мг в сутки, и группу ситаглиптина (С), в которой к терапии добавляли ситаглиптин в дозе 50 мг в сутки.

Результаты. В группе глимеперида значительное снижение уровня гликированного гемоглобина было отмечено через 24 недели от начала исследования, тогда как в группе ситаглиптина соответствующее снижение наблюдалось через 12 недель. Существенных различий в уровне гликированного гемоглобина через 24 недели от начала исследования между двумя группами не наблюдалось ($p = 0,057$). Больше снижение гликемии натощак наблюдалось в группе ситаглиптина по сравнению с группой глимеперида. Целевые значения глюкозы крови были достигнуты у 36,7 % и 16,7 % пациентов в группах С и Г соответственно. Соотношение проинсулин/инсулин (П/И) было значительно повышено в группе глимеперида, тогда как в группе ситаглиптина наблюдалась тенденция к его снижению. После 24 недель лечения не было выявлено существенной разницы в соотношении П/И между двумя группами, тогда как значимое различие наблюдалось в Δ П/И (сумма изменений). Выявлена тенденция к увеличению альбуминурии в группе глимеперида по сравнению с группой ситаглиптина.

Заключение. По результатам данного исследования можно предположить, что ситаглиптин эффективно снижает уровень гликемии и в сочетании с низкими дозами глимеперида может оказывать защитное действие на бета-клетки поджелудочной железы. Следовательно, ситаглиптин в комбинации с низкими дозами препаратов из группы сульфонилмочевины эффективен не только в отношении достижения целевых значений гликемии, но и защиты бета-клеток поджелудочной железы.

Введение

Высокая распространенность сахарного диабета 2 типа и быстрый рост числа пациентов с данной патологией представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, поскольку это заболевание приводит к возникновению различных осложнений и отрицательно влияет на качество жизни. В связи с этим первичная и вторичная профилак-

тика сахарного диабета приобретает всё большее значение. Правильное питание и адекватный режим физической активности являются основой лечения сахарного диабета 2 типа. Что касается фармакотерапии, препаратом первой линии во всем мире является метформин. Он входит в множество схем сахароснижающей терапии [1]. Однако во многих странах нет четких рекомендаций относительно

фармакотерапии второй линии, и тактика ведения определяется лечащим врачом с учетом клинического состояния пациента и механизмов действия препаратов [2]. Сульфонилмочевина (СМ) часто использовалась в качестве первой линии сахароснижающей терапии, поскольку в прошлом не было альтернативных вариантов лечения и у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии выраженного

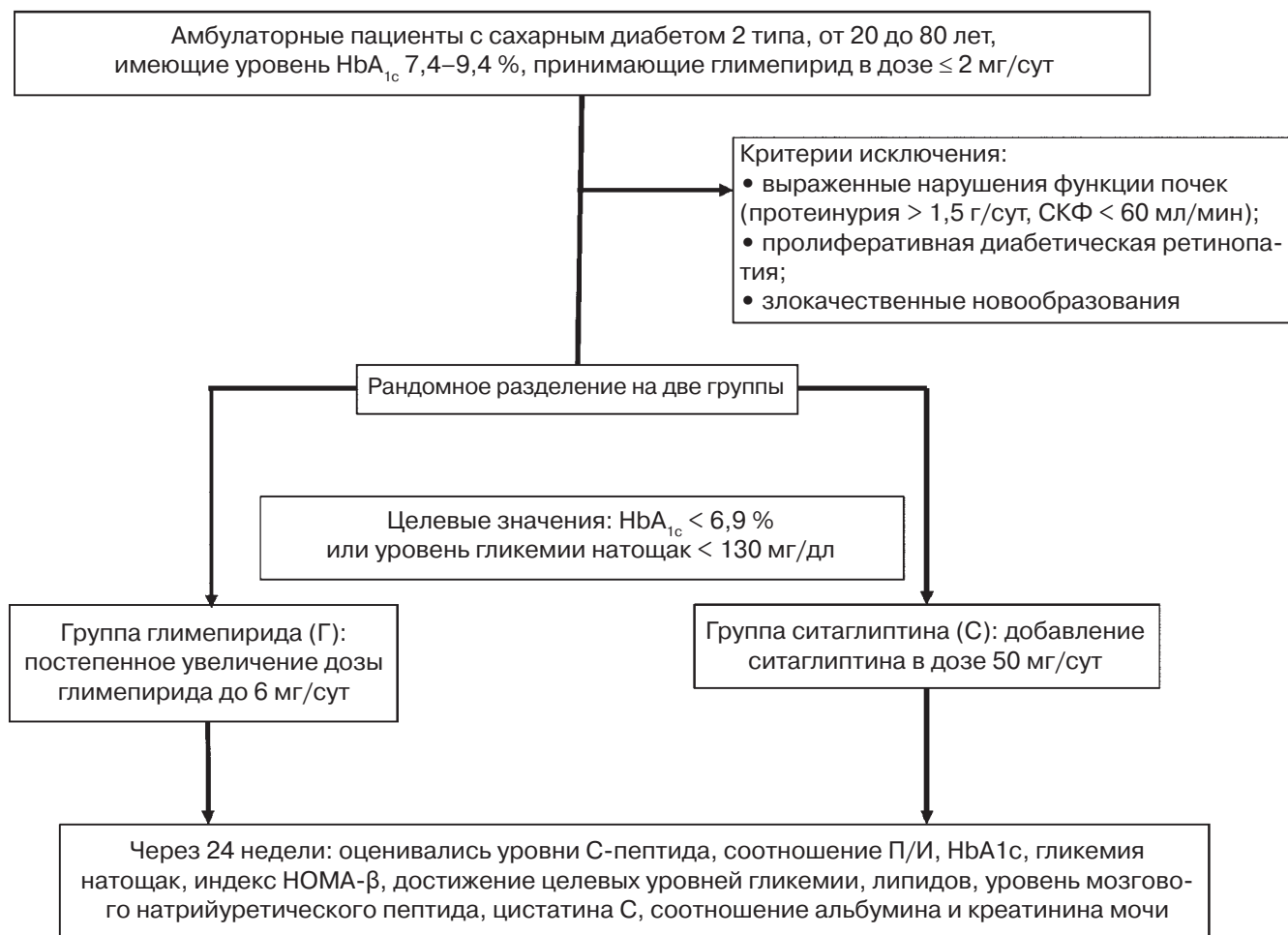


Рис. 1. Протокол исследования

ожирения. Несмотря на то что основными проблемами, связанными с применением сульфонилмочевины, являются гипогликемия и нежелательное увеличение веса, эта группа лекарственных средств имеет большое значение в терапии сахарного диабета 2 типа, так как длительное применение этих препаратов относительно безопасно; проспективное исследование сахарного диабета, проведенное в Великобритании, показало, что препараты СМ снижают риск развития осложнений сахарного диабета и имеют невысокую стоимость [3]. Согласно имеющимся рекомендациям, препараты этой группы следует принимать в низких дозах, так как прием высоких доз сопряжен с повышенным риском возникновения гипогликемии, особенно у пожилых пациентов [4]. Ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) не вызывают гипогликемию и всё шире используются во многих странах. Исследования показали, что применение ингибиторов ДПП-4 в сочетании с другими группами сахароснижающих препаратов существенно снижает уровень гликемии. Ситаглиптин — один из препаратов иДПП-4 — выводится в основном почками, и только 16 % дозы экскретируется в виде метаболитов [5]. Глимепирид, препарат сульфонилмочевины второго поколения, превращается в М1 с помощью СУР2С9 и в карбоксильные производные М2 с помощью цитозольных ферментов [6]. Несколько исследований продемонстрировали безопасность ингибиторов ДПП-4, однако исследования, непосредственно сравнивающие эффективность и безопасность терапии

препаратами сульфонилмочевины с постепенным увеличением дозы и комбинированной терапии низкими дозами препарата СМ и иДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом в Японии, не проводились. Кроме того, защитное действие ингибиторов ДПП-4 на функцию бета-клеток поджелудочной железы было изучено на животных моделях, но еще не изучалось у людей [7]. Поэтому было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование для изучения различий в эффективности снижения уровня гликемии и в соотношении проинсулин/инсулин (П/И) (индикатор функции бета-клеток), двумя различными способами коррекции гипергликемии — постепенным увеличением дозы препарата сульфонилмочевины и комбиниро-

ванной терапией низкими дозами препаратов СМ и иДПП-4.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского факультета университета Шиншу, исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, исправленной в Эдинбурге в 2000 г. Зарегистрировано в CMIN STR как UMIN000004985. Все пациенты дали информированное согласие на участие в эксперименте. Включены в него были амбулаторные пациенты с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 20–80 лет с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,4–9,4 % и получавшие глимепирид в дозе ≤ 2 мг в сутки. Пациенты, принимающие таблетированные сахароснижающие препараты, за исключением сульфонилмочевины, глинидов или ингибиторов ДПП-4, продолжали принимать их без изменения дозы на протяжении всего периода исследования. Критериями исключения были выраженные нарушения функции почек (протеинурия $> 1,5$ г/сут, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), пролиферативная диабетическая ретинопатия и злокачественные новообразования. В исследование вошли пациенты, отвечающие указанным выше критериям включения и регулярно наблюдающиеся в участвующих в нем учреждениях более года. Пациенты были рандомно разделены на две группы: группу глимеперида (Г), в которой дозу глимеперида постепенно увеличивали до 6 мг; и группу ситаглиптина (С), в которой к терапии добавляли 50 мг/сут ситаглиптина. Целевые значения: $HbA_{1c} < 6,9$ % или уровень гликемии натощак < 130 мг/дл. Увеличение дозы глимеперида в группе Г проводилось по решению врача с учетом риска возникновения гипогликемических состояний. В начале исследования и через 24 недели лечения проводилось взятие крови натощак. Первичные исходы: различия в уровнях С-пептида в крови и в соотношении П/И до начала терапии и после окончания эксперимента. Вторичные исходы: раз-

личия в HbA_{1c} , гликемии натощак, гомеостатической модели оценки функции бета-клеток (НОМА- β), достижении целевых значений гликемии и липидов, уровне мозгового натрийуретического пептида (BNP), цистатина С и соотношении альбумина и креатинина в моче. Детали протокола исследования показаны на рис. 1. Все данные представлены в виде среднего значения \pm SEM. Для статистического анализа использовались t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни и χ^2 -критерий. Во всех анализах для определения статистической значимости применялось значение $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов приведены в таблице. Количество участников в группах Г и С составляло 19 и 22 соответственно. Средний возраст ($62,9 \pm 9,0$ года в группе Г и $63,4 \pm 5,9$ года в группе С), индекс массы тела (ИМТ) ($24,6 \pm 3,5$ кг/м² в группе Г и $24,0 \pm 2,4$ кг/м² в группе С) и другие характеристики достоверно не различались по основным показателям между группами. Через 24 недели уровень гликированного гемоглобина снизился с $8,2 \pm 0,5$ % до $7,9 \pm 0,6$ % в группе Г ($p < 0,01$) и

с $8,4 \pm 0,6$ % до $7,6 \pm 0,7$ % в группе С ($p < 0,01$) (рис. 2a). Тем не менее уровни HbA_{1c} в двух группах после 24 недель лечения существенно не различались. Снижение уровня гликированного гемоглобина в группе Г наблюдалось уже через 12 недель от начала терапии, но было незначительным. В группе С наблюдалось существенное снижение уровня гликированного гемоглобина через 12 недель лечения, и на 24 неделе эффект от терапии сохранялся. Средние значения изменения уровня HbA_{1c} (ΔHbA_{1c}) составили $-0,32$ % в группе Г и $-0,71$ % в группе С, но значимых различий между показателями этих двух групп не было (рис. 2b). На рис. 3a показаны изменения уровня гликемии натощак через 24 недели проводимой терапии. В группе Г не было значимых изменений по сравнению с исходным уровнем, а группа С продемонстрировала значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак с 175 ± 34 мг/дл до 155 ± 33 мг/дл. Коэффициент достижения целевых показателей составил $16,7$ % в группе Г и $36,7$ % в группе С. На рис. 3b показаны изменения концентрации инсулина натощак через 24 недели проводимого лечения. Несмотря на то что в обеих

Таблица. Клинические характеристики

	Группа глимеперида (Г)	Группа ситаглиптина (С)	p
Возраст (годы)	$62,1 \pm 9,0$	$63,4 \pm 5,9$	0,940
Длительность заболевания (годы)	$11,9 \pm 4,9$	$12,9 \pm 6,8$	0,699
Индекс массы тела (кг/м ²)	$24,6 \pm 3,5$	$24,0 \pm 2,4$	0,432
Систолическое АД (мм рт. ст.)	137 ± 17	130 ± 9	0,481
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	80 ± 8	78 ± 9	0,207
Уровень гликемии натощак (мг/дл)	176 ± 43	175 ± 34	0,504
Инсулин (МЕ/мл)	$8,9 \pm 5,7$	$7,2 \pm 4,0$	0,687
Гликированный гемоглобин (%)	$7,8 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,6$	0,423
Альбумин мочи (мг/г креатинина)	$43,7 \pm 76,2$	$33,8 \pm 45,2$	0,852
Общий холестерин (мг/дл)	209 ± 40	202 ± 35	0,447
Холестерин ЛПВП (мг/дл)	56 ± 14	59 ± 19	0,339
Триглицериды (мг/дл)	220 ± 226	136 ± 49	0,085
Не-ЛПВП холестерин (мг/дл)	153 ± 49	143 ± 34	0,394

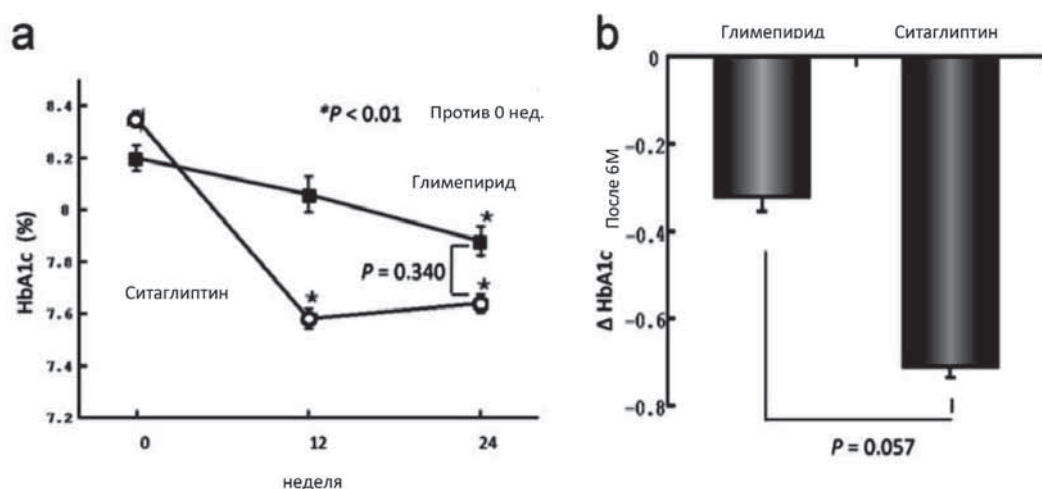


Рис. 2. (а) Изменения уровня HbA_{1c} в течение 24 недель лечения. Показаны фактические средние значения HbA_{1c} в двух группах через 0, 12 и 24 недели. Значения выражены как среднее \pm SEM. Статистический анализ был выполнен при помощи парного t-теста. * $P < 0,01$ против 0 недели. (б) Суммарные изменения уровня HbA_{1c} с 0 по 24 неделю исследования

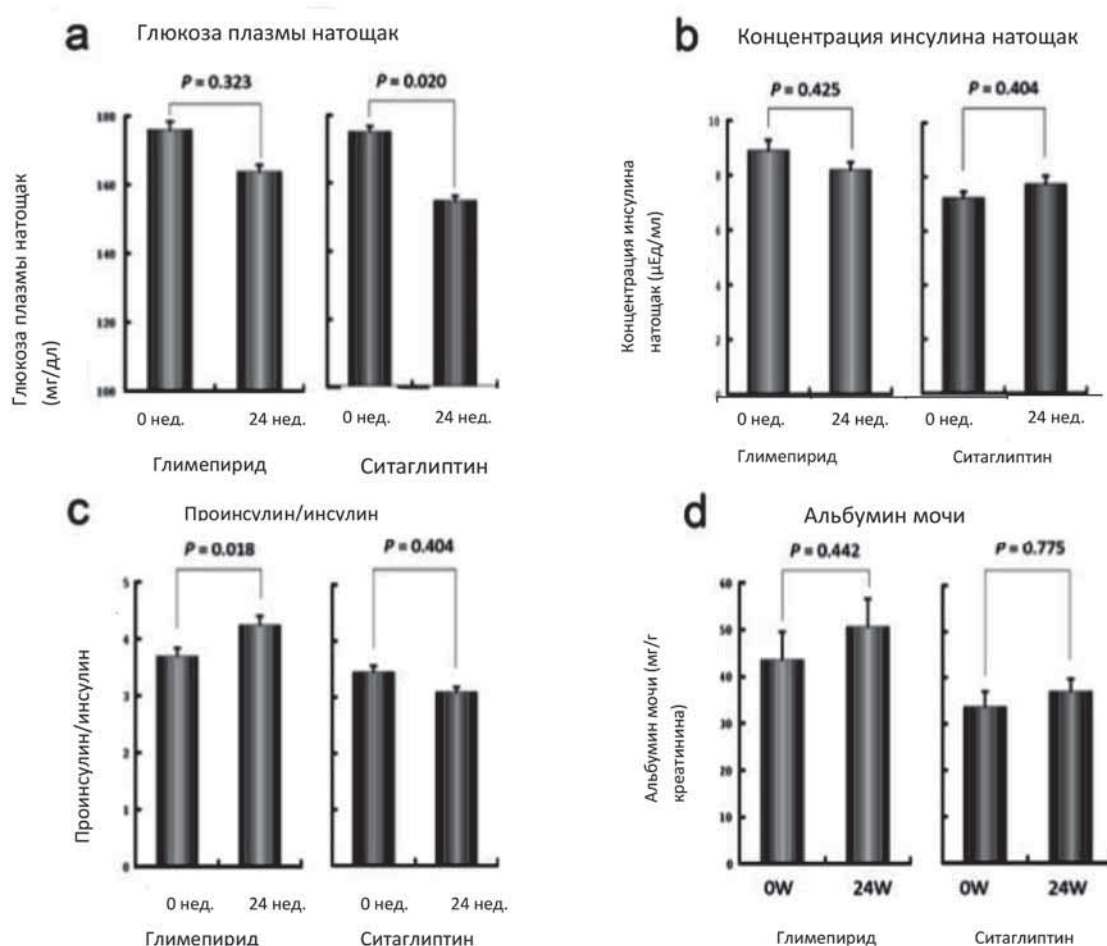


Рис. 3. Изменения уровня глюкозы плазмы натощак (а), концентрации инсулина натощак (б), соотношения проинсулин/инсулин (с) и альбумина мочи (д) в течение 24-недельного периода лечения. Уровень глюкозы в плазме натощак значительно снизился в группе С (а). Значительных изменений в концентрации инсулина натощак не наблюдалось ни в одной из групп, хотя в группе Г наблюдалась тенденция к ее снижению, а в группе С (б) — к увеличению. Соотношение П/И в группе Г значительно увеличилось, а в группе С — уменьшилось, хотя разница не была статистической значимой (с). Экскреция альбумина с мочой имела тенденцию к увеличению в группе Г, хотя разница не была статистически значимой (д)

группах не было значительных изменений показателей, в группе Г наблюдалась тенденция к снижению, а в группе С — к увеличению концентрации инсулина натощак. Как показано на **рис. 3с**, соотношение П/И в группе Г значительно увеличилось с $0,56 \pm 0,33$ в начале исследования до $0,64 \pm 0,34$ через 24 недели проводимой терапии ($p < 0,01$). Напротив, в группе С соотношение П/И уменьшилось с $0,52 \pm 0,28$ до $0,47 \pm 0,24$, хотя разница не была статистически значимой. Не было существенных различий в соотношении П/И между двумя группами через 24 недели лечения. Однако изменение соотношения П/И было выше в группе Г, чем в группе С (группа Г: $+0,08 \pm 0,12$, группа С: $-0,05 \pm 0,20$, $p < 0,01$). Существенных различий в уровне С-пептида, мозгового натрийуретического пептида, цистатина С, НОМА- β , липидном профиле через 24 недели лечения между двумя группами не было (данные не показаны). Как показано на **рис. 3д**, уровень экскреции альбумина с мочой имел тенденцию к увеличению в группе Г, но это не было статистически значимым. Ни в одной из групп не было выявлено случаев тяжелой гипогликемии, сопровождающейся клинической симптоматикой и требующей быстрого купирования. За весь период исследования только у одного пациента в группе Г и двоих в группе С были зарегистрированы умеренно выраженные симптомы гипогликемии.

Обсуждение

Это исследование показало, что добавление 50 мг ситаглиптина к терапии глимепиридом в низких дозах пациентам с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа и лечение данной группы пациентов глимепиридом с увеличением дозы в отношении контроля гликемии имеют сопоставимые результаты. Снижение уровня гликемии было более выражено и происходило быстрее в группе С. За время исследования эпизодов тяжелой гипогликемии зарегистрировано не было. Следовательно, эта комбинация является безопасной и

эффективной для лечения сахарного диабета 2 типа. Соотношение П/И через 24 недели проводимой терапии было значительно увеличено в группе Г, в то время как в группе С наблюдалась тенденция к его уменьшению. После завершения исследования соотношение П/И в группе Г было значительно выше, чем в группе С. Высокое значение П/И позволяет предположить, что среди секретируемого инсулина имеется высокая доля проинсулина (предшественник инсулина), что может указывать на дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы. Согласно данным недавнего исследования Terauchi и соавт., ситаглиптин оказывает влияние на уменьшение соотношения П/И у пожилых пациентов в Японии, в то время как глимепирид не имеет такого эффекта [8]. Результаты проведенных исследований отражают преимущества комбинированной терапии ситаглиптином и препаратами сульфонилмочевины в низких дозах, а именно снижение уровня глюкозы крови без риска тяжелой гипогликемии и защиты бета-клеток поджелудочной железы. В данном эксперименте снижение уровня гликемии было плавным, так как доза препаратов сульфонилмочевины увеличивалась постепенно во избежание риска гипогликемических состояний. Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины в низких дозах и ситаглиптином оказывает положительное влияние на соотношение П/И при длительном лечении. Описанные выше исследования показали, что сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 не уступал таковому у препаратов сульфонилмочевины [8–12]. Кроме того, было выявлено, что при переводе на терапию иДПП-4 в комбинации с низкими дозами препаратов сульфонилмочевины наблюдалось улучшение показателей гликемии у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа по сравнению с таковыми на терапии высокими дозами сульфонилмочевины [13]. Поэтому рекомендуется применение ингибиторов ДПП-4 вместо значительного увеличения

дозы препаратов сульфонилмочевины. Тем не менее долгосрочная безопасность ингибиторов ДПП-4 продолжает изучаться. Результаты некоторых исследований показали, что терапия иДПП-4 не приводит к увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых событий [14–16]. Однако существует исследование, показавшее увеличение частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистой недостаточности на фоне приема саксаглиптина [14]. Применение другого препарата из группы ингибиторов ДПП-4 — аллоглиптина не имеет надежной доказательной базы в отношении безопасности его применения у пациентов с острым коронарным синдромом [15]. Однако следует отметить, что по результатам аналогичного рандомизированного контролируемого исследования с применением ситаглиптина увеличения частоты возникновения сердечной недостаточности отмечено не было [16]. В редких случаях при приеме препаратов иДПП-4 возможно возникновение панкреатита [17]. Настоящее многоцентровое проспективное рандомизированное исследование позволило получить новые данные об изменении соотношения П/И. Ранее предполагалось, что ингибиторы ДПП-4 оказывают благоприятное влияние на соотношение П/И [8, 18]. Исследований, в которых сравнивалось влияние на данное соотношение терапии высокими дозами препаратов сульфонилмочевины и комбинации иДПП-4 с СМ в низких дозах, не проводилось. Выводов о выраженности влияния на возникновение риска гипогликемических состояний сделать не удалось вследствие недостаточного количества случаев, возникших во время данного исследования. Целевые значения гликемии и гликированного гемоглобина были установлены в соответствии с протоколом постепенного увеличения доз препаратов сульфонилмочевины. Гипогликемии, возникшие во время исследования, имели относительно легкую степень выраженности в отличие от результатов предыдущего исследования [3] отчасти потому, что скорость увели-

чения дозы определялась каждым лечащим врачом индивидуально, с учетом риска возникновения гипогликемии. При этом произошло значительное увеличение соотношения П/И в группе Г. Несмотря на небольшую выборку, по результатам данного исследования можно сделать вывод, что терапия ингибиторами ДПП-4 в сочетании с препаратами сульфонилмочевины в низких дозах обладает доказанной эффективностью. Принимая во внимание результаты исследования SAVOR-TIMI с применением саксаглиптина [14], можно предположить, что разница в уровне альбумина в моче в двух группах была бы более выражена, если бы в исследование было включено большее количество исследуемых.

Выводы

Комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и препаратами СМ в низких дозах показала быстрое и выраженное влияние на параметры гликемии по сравнению с монотерапией препаратами сульфонилмочевины. Кроме того, по результатам исследования было выявлено, что ингибиторы ДПП-4 оказывают защитное влияние на функцию бета-клеток.

Литература

- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73–S85.
- The Japan Diabetes Association. Diabetes treatment guidebook 2016–2017. 2016; p. 29–32, Bunkodo, Tokyo (in Japanese).
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837–853.
- Inagaki N, Iwakura T, Iwamoto Y, Kadowaki T, Seino S, Seino Y. Recommendation from Committee about the proper use of the incretin (GLP-1 receptor agonist and DPP -4 inhibitor). 2011. <http://www.jds.or.jp/> (in Japanese).
- Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, Elmore CS, Zhu B, Xu S, Ebel D, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans // *Drug Metab Dispos*. 2007; 35 (4): 533–538.
- Noh K, Kim E, Jeong T, Na M, Baek MC, Liu KH, Park PH, et al. Simultaneous determination of glimepiride and its metabolites in human plasma by liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometry // *Arch Pharm Res*. 2011; 34 (12): 2073–2078.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (5): 562–576.
- Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J, Yabe D, et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged \geq 60 years (START-J trial) // *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (8): 1188–1192.
- Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (12): 1619–1631.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12 (9): 780–789.
- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (2): 160–168.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet*. 2012; 380 (9840): 475–483.
- Ishii H, Ohkubo Y, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Kumagai M, Sato Y, et al. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes // *J Clin Med Res*. 2014; 6 (2): 127–132.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015; 373 (3): 232–242.
- DeVries JH, Rosenstock J. DPP-4 Inhibitor-Related Pancreatitis: Rare but Real! // *Diabetes Care*. 2017; 40 (2): 161–163.
- Karasik A, Aschner P, Katzef H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials // *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (2): 489–496.