

Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гогоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Галстян К.О.¹, Недосугова Л.В.¹, Петунина Н.А.¹, Трахтенберг Ю.А.², Востокова Н.В.², Караваяева О.В.², Часовская Т.Е.³

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

²ООО «ИФАРМА», г. Химки, МО, Россия

³ООО «Сатерекс», г. Химки, МО, Россия

Актуальность. В начале 2000-х гг. в практике лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) появилось принципиально новое направление – препараты инкретинового ряда. Применение ингибиторов фермента дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) позволило повысить безопасность терапии СД2: снизить частоту развития эпизодов гипогликемии, риск развития сосудистых осложнений и увеличения веса. Появление на рынке нового российского препарата из данной группы позволит обеспечить наших пациентов современным эффективным и доступным лечением.

Цель. Изучение эффективности и безопасности нового иДПП-4 гогоглиптина в сравнении с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственной терапии.

Материалы и методы. В исследовании SRX-1374-02 приняли участие 299 пациентов. 149 пациентов были рандомизированы в группу гогоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина. Группы были сравнимы по исходным характеристикам. На первом этапе пациенты получали терапию одним из исследуемых препаратов в течение 12 недель. Затем решался вопрос о продолжении монотерапии или о добавлении метформина для лечения в течение последующих 24 недель. Титрация доз исследуемых препаратов и добавление метформина проводилось на основании показателей гликемии. Общая продолжительность терапии составляла 36 недель.

Результаты. Через 12 недель монотерапии уровень HbA_{1c} достоверно снизился на $-0,93\%$ в группе гогоглиптина и на $-1,03\%$ в группе вилдаглиптина. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA_{1c} продолжилось и составило $-1,29\%$ в группе гогоглиптин + метформин и $-1,35\%$ в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходными значениями. Разница в снижении HbA_{1c} между группами на обоих этапах составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница ДИ $< 0,4\%$), что позволило сделать заключение о неуступающей эффективности гогоглиптина по сравнению с вилдаглиптином в монотерапии и в комбинации с метформином. Целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ к окончанию 36-недельного периода лечения достигли 56,4% пациентов в группе гогоглиптина и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптина (статистически значимые различия между терапевтическими группами не обнаружены, $p=0,74$).

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что гогоглиптин является эффективным сахароснижающим препаратом из группы иДПП-4 и может быть рекомендован к применению пациентам с СД2 как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}); ингибитор ДПП-4; гогоглиптин; вилдаглиптин

Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus

Galstyan K.O.¹, Nedosugova L.V.¹, Petunina N.A.¹, Trakhtenberg J.A.², Vostokova N.V.², Karavaeva O.V.², Chasovskaya T.E.³

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²IPHARMA LLC, Khimki, Moscow region, Russia

³SatRx LLC, Khimki, Moscow region, Russia

Introduction. In the early 2000s, in type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment, a fundamentally new class of drugs appeared—the incretin mimetics. The use of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors allowed the safety of the T2DM therapy to be increased by reducing several parameters, including hypoglycaemia incidences, risks of cardiovascular complications and weight gain. Market approval of a new Russian drug in this group will ensure modern, efficient and affordable care for our patients.

Aim. To study the efficacy and safety of a new DPP-4 inhibitor (gosogliptin) in comparison with that of vildagliptin as monotherapy as well as in combination with metformin in patients with T2DM who were not previously treated with drug therapy.

Materials and methods. The study SRX-1374-02 involved 299 patients. In total, 149 patients were randomised to the gosogliptin group and 150 were randomised to the vildagliptin group. The groups were comparable with respect to baseline characteristics. In the first 12-

week stage, patients received treatment with one of the study drugs as monotherapy. The decision was then made whether to continue the monotherapy regimen or to add metformin during the next 24 weeks. Dose titration of the study drugs and the addition of metformin were performed on the basis of glycaemia levels. The total treatment duration was 36 weeks.

Results. After 12 weeks of monotherapy, HbA_{1c} levels significantly decreased by -0.93% and -1.03% in the gosogliptin and vildagliptin groups, respectively. After the administration of combination therapy the decrease in HbA_{1c} continued and was -1.29% in the gosogliptin + metformin group and -1.35% in the vildagliptin + metformin group when compared with baseline values. The difference in HbA_{1c} reduction between the groups during both treatment periods was $\leq 0.1\%$ (upper level of CI $< 0.4\%$), which led to the conclusion about the superior efficacy of gosogliptin over that of vildagliptin as monotherapy and in combination with metformin. By the end of the 36-week treatment period, HbA_{1c} reached the target level of $\leq 7.0\%$ in 56.4% and 55.4% of patients in the gosogliptin and vildagliptin groups, respectively (statistically significant differences between treatment groups were not found, $p = 0.74$).

Conclusion. The results showed that gosogliptin is an effective hypoglycaemic agent from the group of DPP-4 inhibitors and can be recommended for use in patients with T2DM both as monotherapy and in combination with metformin.

Key words: diabetes mellitus type 2; glycated hemoglobin; HbA_{1c}; DPP-4 inhibitor; gosogliptin; vildagliptin

DOI: 10.14341/DM7233

Распространенность сахарного диабета (СД) в современном мире характеризуется геометрической прогрессией. По прогнозам Международной Федерации Диабета (IDF), к 2035 г. число больных составит 592 млн [1]. Самыми опасными последствиями этой глобальной эпидемии являются системные поражения микро- и макрососудистого русла, которые становятся основной причиной инвалидизации и смертности пациентов с СД. Снизить риск прогрессирования осложнений возможно посредством адекватного гликемического контроля, который требует персонализированного подхода во избежание развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела. Исходя из этого, применение эффективных сахароснижающих средств с низким риском гипогликемий и нейтральным влиянием на вес является наиболее перспективным на современном этапе. Этим требованиям полностью соответствуют препараты инкретинового ряда – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, глиптины). Однако глиптины являются более доступной и удобной в применении группой, поскольку не только повышают уровень собственного ГПП-1 при пероральном приеме, но и обладают потенциальной возможностью влиять на негликемические механизмы развития осложнений за счет доказанной экспрессии фермента на поверхности большинства клеток в организме. В условиях хронической гипергликемии происходит активация ДПП-4 и снижение уровня ГПП-1, что приводит к повышению постпрандиального уровня глюкозы [2]. Повышение активности фермента наиболее тесно связано с уровнем гипергликемии в эндотелиальных клетках микрососудистого русла, поэтому ингибирование фермента глиптинами предполагает не только сахароснижающий, но и ангиопротекторный эффект [3]. Выявление кардиопротективных, гипотензивных и противовоспалительных эффектов иДПП-4 повышает интерес к исследованиям новых препаратов этой группы.

В ходе Петербургского Международного экономического форума-2012 фармацевтическая компания Pfizer передала российскому разработчику «Сатерекс»

(дочерней компании «ЦВТ ХимПар») эксклюзивные права на исследования, производство и регистрацию инновационного препарата группы иДПП-4 гогоглиптин. К тому времени было проведено семь клинических исследований (КИ) с применением препарата гогоглиптин: пять исследований 1-й фазы и два международных многоцентровых КИ 2-й фазы. В рамках этих исследований 624 пациента получали гогоглиптин в дозах от 0,3 мг до 300 мг. На основании данных эффективности, безопасности и фармакокинетики в качестве основных доз для многократного применения у пациентов с СД2 были выбраны 20 мг и 30 мг один раз в сутки. Максимальная длительность ежедневного приема гогоглиптина в проведенных исследованиях составляла 12 недель. В проведенных исследованиях эффективности для доз 20 мг и 30 мг было доказано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} через 12 недель после начала лечения по сравнению с плацебо на фоне приема стабильных доз метформина (скорректированное по плацебо значение -0,79% и -0,92% для 20 мг и 30 мг соответственно). У пациентов, получавших 20 мг или 30 мг, также наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак, и была продемонстрирована большая вероятность достижения целевого значения HbA_{1c} 7,0% по сравнению с пациентами в группе плацебо. В целом в исследованиях 1-й и 2-й фазы гогоглиптин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность.

Цель

Целью многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования 3-й фазы была оценка эффективности и безопасности гогоглиптина по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии, а также в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа (СД2), ранее не получавших лекарственной терапии. Научная гипотеза состояла в том, что гогоглиптин не уступает вилдаглиптину в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в течение 12 недель монотерапии и последующих 24 недель комбинированной терапии с метформином.

Материалы и методы

В апреле 2013 г. в 27 российских клинических центрах стартовало исследование 3-й фазы SRX-1374-02 «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности глосглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с метформином по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии».

Исследование проводилось в соответствии с требованиями национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005), Хельсинкской декларацией, Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (№61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.), протоколом SRX-1374-02 и поправками №1 и №2. Разрешение на проведение исследования было выдано Министерством здравоохранения Российской Федерации 01 марта 2013 г. (№136). Экспертиза протокола исследования и поправок к нему проводилась локальными этическими комитетами всех участвующих центров, в том числе Локальным комитетом по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Разработка протокола, организация, мониторинг, оценка безопасности, аудит и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «ИФАРМА».

Согласно Протоколу, пациенты с впервые выявленным СД2 после прохождения всех процедур скрининга (подписание информированного согласия, оценка соответствия критериям включения/исключения), а также после обучения в Школе сахарного диабета, рандомизировались в исследование с назначением медикаментозной терапии одним из двух препаратов – глосглиптином или вилдаглиптином. Длительность монотерапии составляла 12 недель (этап 1), после чего, по результатам оценки состояния углеводного обмена, решался вопрос о добавлении к схеме лечения метформина. Длительность комбинированной терапии с метформином составляла 24 недели (этап 2). После окончания 36-недельного периода исследуемой терапии пациенты переводились на стандартную терапию СД2 и оставались под наблюдением еще 4 недели.

Всего в исследование было рандомизировано 299 пациентов: 149 в группу глосглиптина и 150 в группу вилдаглиптина. В анализ эффективности монотерапии на первом этапе исследования вошли 144 пациента из группы глосглиптина и 148 пациентов из группы вилдаглиптина. Во второй период исследования на комбинированной терапии с метформином было включено 122 пациента из группы глосглиптина и 114 пациентов из группы вилдаглиптина. На монотерапии во втором этапе исследования остались 18 пациентов в группе глосглиптина и 34 пациента в группе вилдаглиптина; их данные анализировались отдельно. В группе глосглиптина досрочно завершили участие в исследовании

20 пациентов (13,4%); в группе вилдаглиптина – 7 пациентов (4,7%).

Основными причинами досрочного завершения исследования являлись: значимые нарушения Протокола, значимые нежелательные явления (НЯ) или серьезные нежелательные явления (СНЯ), отзыв информированного согласия и потеря контакта с пациентом; часть пациентов (3 пациента в группе глосглиптина и 1 пациент в группе вилдаглиптина) досрочно завершили исследование на этапе наблюдения – уже после окончания периода исследуемой терапии.

Группы рандомизированных пациентов в КИ были сравнимы по демографическим и прочим исходным характеристикам (пол, возраст, раса, ИМТ, сопутствующие заболевания, уровень HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак (ГПН)) (табл. 1).

Уровень гликемии определяли гексокиназным методом. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли методом капиллярного электрофореза на приборе CAPILLARYS-2 (Sebia), сертифицированного в соответствии с NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Program) и IFCC (International Federation of Clinical Chemists) и стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Статистический анализ выполнялся на основании плана статистического анализа (ПСА). Все расчеты проводились с использованием системы статистического анализа SPSS.

Для контроля гликемии пациенты обеспечивались глюкометрами и тест-полосками, также им выдавался дневник самоконтроля с проведением инструктажа по правилам пользования глюкометром и ведению Дневника самоконтроля. Для регистрации в дневнике данных гликемии пациенты самостоятельно проводили измерения глюкозы крови до и через 2 ч после основных приемов пищи (завтрак, обед, ужин), а также перед сном в течение как минимум 3 дней на неделе, предшествующей очередному визиту в исследовательский центр или телефонному контакту. Пациенты вносили в дневник информацию обо всех эпизодах гипогликемии. Только

Таблица 1

Демографические характеристики исследуемой популяции		
Характеристики	Глосглиптин N=149	Вилдаглиптин N=150
Пол, мужчины/женщины	63/86	77/73
Раса, европеоидная/ азиатская	147/2	148/2
Возраст, лет	55,7 (27-75)	56,72 (29-77)
Длительность СД2, месяцы	19,9 (СО 31,13)	25,1 (СО 45,44)
ИМТ, кг/м ²	32,1 (СО 4,27)	31,8 (СО 4,32)
Систолическое АД, мм рт.ст.	132,0 (СО 10,14)	129,6 (СО 10,16)
HbA_{1c} , %	8,3 (СО 0,96)	8,4 (СО 1,10)
ГПН, ммоль/л	9,5 (СО 2,49)	9,5 (СО 2,80)

СО – стандартное отклонение, АД – артериальное давление

пациенты, способные самостоятельно пользоваться глюкометром и правильно заполнять дневник, были включены в исследование.

В соответствии с Протоколом начальные дозы препаратов в исследовании составляли: глосглиптин – 20 мг однократно в сутки, утром; вилдаглиптин – 50 мг однократно в сутки, утром. Спустя 4 недели терапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии по данным дневника, проводилась титрация дозы исследуемого препарата или препарата сравнения: увеличение дозы глосглиптина до 30 мг однократно утром; вилдаглиптина – до 100 мг в сутки (по 50 мг утром и вечером). Этап монотерапии продолжался далее еще в течение 8 недель (общий период монотерапии – 12 недель).

По окончании периода монотерапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии, к исследуемой терапии добавлялся метформин в дозе 1000 мг в сутки (по 500 мг утром и вечером), и лечение продолжалось еще 24 недели. Через 4 недели после начала комбинированной терапии в случае недостижения целевых показателей гликемии доза метформина могла быть увеличена до 2000 мг в сутки (по 1000 мг утром и вечером).

Показатели дневника на неделе, предшествующей визиту, на основании которых принималось решение о титрации доз препаратов и переводе пациентов на комбинированную терапию: более половины значений глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или через 2 ч после еды $\geq 9,0$ ммоль/л при отсутствии тяжелых или повторных эпизодов гипогликемии $< 3,9$ ммоль/л.

Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение уровня HbA_{1c} на неделе 12 (оценка эффективности монотерапии) и на неделе 36 (оценка эффективности комбинированной терапии) по сравнению с исходным уровнем (неделя 0).

Вторичными конечными точками эффективности и безопасности на обоих этапах исследования являлись динамика базальных и постпрандиальных показателей гликемии, изменение массы тела, частота возникновения эпизодов гипогликемии и НЯ различной степени тяжести.

Результаты и их обсуждение

На этапе монотерапии коррекция (увеличение) дозы исследуемого препарата или препарата сравнения потребовалась 121 (84,0%) пациентам в группе глосглиптина и 120 (81,1%) пациентам в группе вилдаглиптина. За время исследования большинству пациентов для достижения целевых значений гликемии потребовалось назначение максимальных суточных доз препаратов. Так, к завершению титрации доз препаратов на неделе 16 в исследуемой группе 84 пациента (60,0%) получали глосглиптин 30 мг в сочетании с метформином 2000 мг и еще 27 пациентов (19,3%) получали глосглиптин 30 мг в сочетании с метформином 1000 мг; в контрольной группе 84 пациента (56,8%) получали вилдаглиптин 100 мг в сочетании с метформином 2000 мг и еще 23 пациента (15,5%) получали вилдаглиптин 100 мг в сочетании с метформином 1000 мг.

Исходно, на неделе 0, средний уровень HbA_{1c} в группе глосглиптина составлял 8,33% (СО 0,924), в группе сравнения – 8,39% (СО 1,097). К неделе 12 активного лечения средний уровень HbA_{1c} значительно снизился в обеих группах и составил 7,41% (СО 1,051) на фоне терапии исследуемым препаратом глосглиптин и 7,34% (СО 1,153) на фоне терапии препаратом сравнения. Снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным составило -0,93% в группе глосглиптина и -1,03% в группе вилдаглиптина. Разница изменения HbA_{1c} между группами составила 0,104% (95% ДИ от -0,133 до 0,342). Таким образом, глосглиптин продемонстрировал неуступающую эффективность по сравнению с вилдаглиптином в отношении основной конечной точки (верхняя граница 97,5% одностороннего ДИ для среднего различия изменений HbA_{1c} между группами располагается левее $\delta = 0,4\%$).

У пациентов, которые на втором этапе исследования получали комбинированную терапию, на неделе 36 уровень HbA_{1c} составил в группе глосглиптин + метформин 7,10% (СО 1,005), а группе препарата сравнения – 7,04 (СО 0,948). Снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным составило -1,29% в группе глосглиптин + метформин и -1,35% в группе вилдаглиптин + метформин. Разница изменения HbA_{1c} между группами составила 0,057% (95% ДИ от -0,187 до 0,300). Таким образом, глосглиптин в комбинации с метформином продемонстрировал неуступающую эффективность по сравнению с вилдаглиптином в комбинации с метформином в отношении основной конечной точки (верхняя граница 97,5% одностороннего ДИ для среднего различия изменений HbA_{1c} между группами располагается левее $\delta = 0,4\%$).

При этом целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ к окончанию 12-недельного периода монотерапии достигли 41,0% в группе глосглиптина и 44,5% в группе вилдаглиптина ($p=0,52$); к окончанию 36-недельного периода лечения целевых показателей HbA_{1c} достигли 56,4% пациентов в группе глосглиптин + метформин и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптин + метформин ($p=0,74$). Таким образом, статистически значимых различий по данному показателю между терапевтическими группами не обнаружено.

Полученные результаты представлены на рисунках 1 и 2.

На этапе монотерапии снижение базальной гликемии по данным центральной лаборатории составило -0,70 ммоль/л (95% ДИ от -1,044 до -0,356) в группе глосглиптина и -0,89 ммоль/л (95% ДИ от -1,230 до -0,549) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. На этапе комбинированной терапии снижение базальной гликемии по данным центральной лаборатории составило -1,64 ммоль/л (95% ДИ от -2,020 до 1,262) в группе глосглиптин + метформин и -1,62 ммоль/л (95% ДИ от -2,004 до -1,226) в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходным уровнем. Группы не отличались в отношении данной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p=0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p=0,93$).

В отношении показателей постпрандиальной глике-

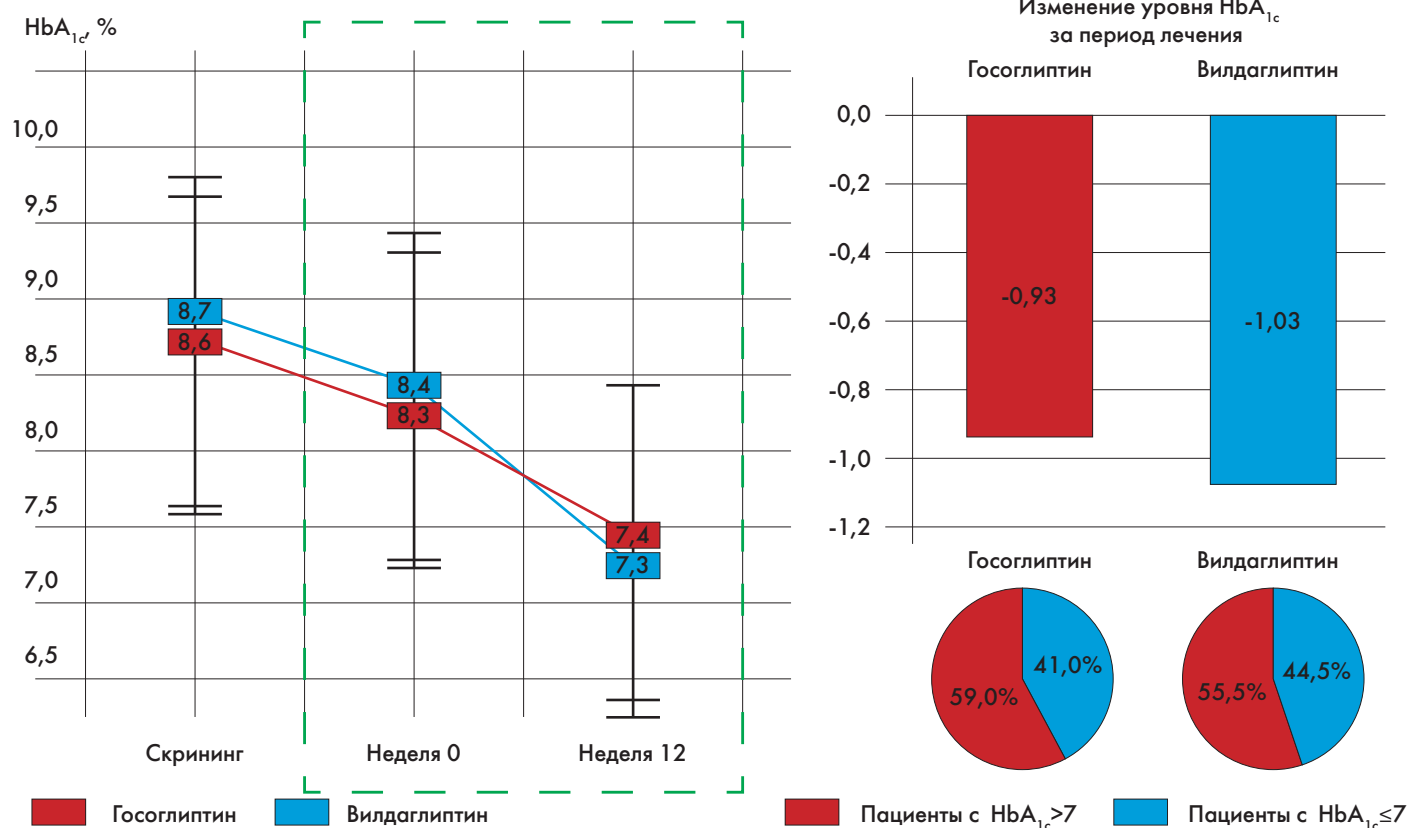


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} между неделями 0 и неделями 12 у пациентов на монотерапии.

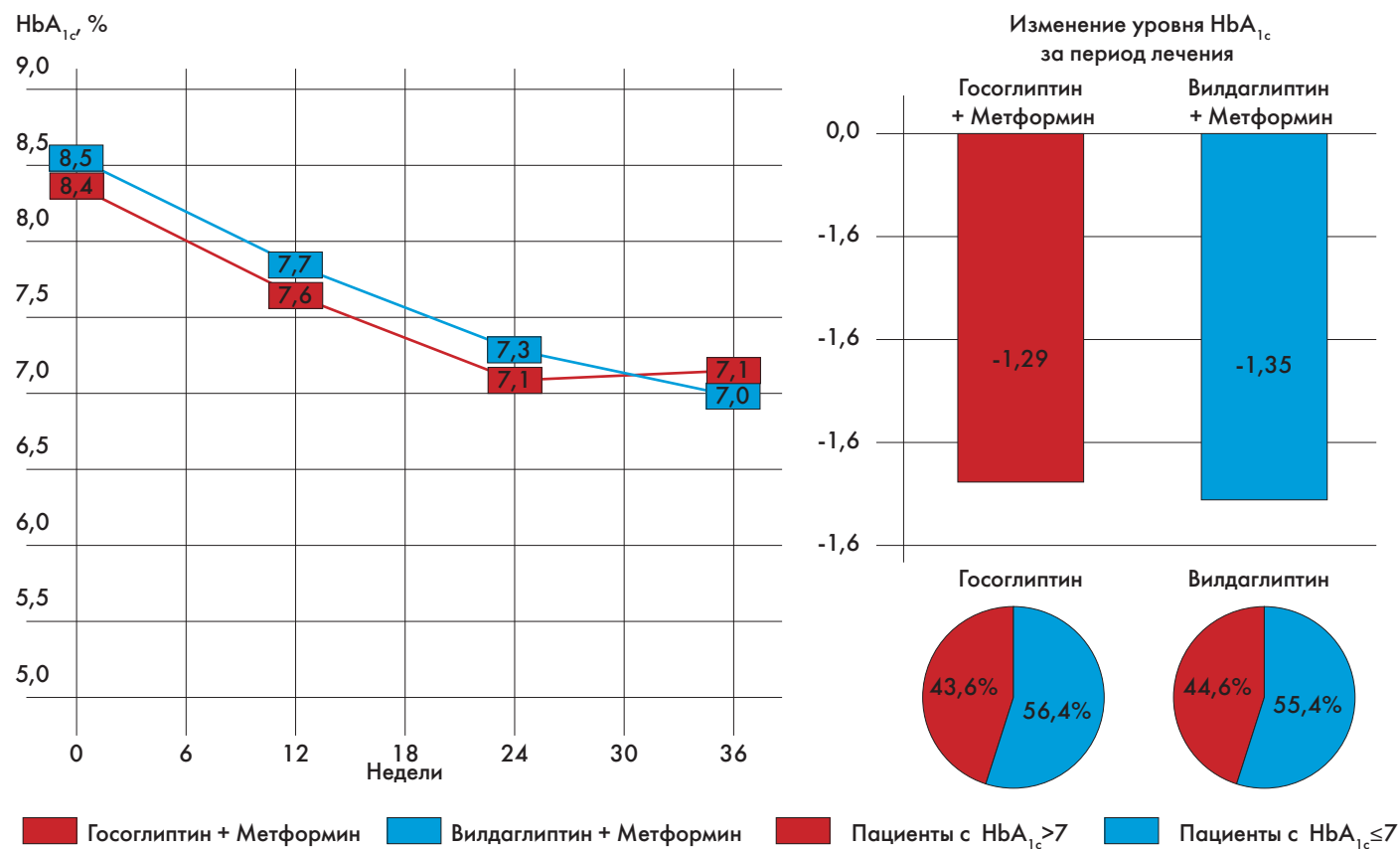


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} между неделями 0 и неделями 36 у пациентов на комбинированной терапии.

мии (через 2 ч после приема пищи) на этапе монотерапии среднее снижение по данным дневников составило -1,05 ммоль/л (95% ДИ от -1,335 до -0,757) в группе глосглиптина и -1,40 ммоль/л (95% ДИ от -1,681 до -1,116) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. На этапе комбинированной терапии снижение постпрандиальной гликемии по данным дневников составило -2,30 ммоль/л (95% ДИ от -2,628 до -1,972) в группе глосглиптин + метформин и -2,51 ммоль/л (95% ДИ от -2,846 до -2,175) в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходным уровнем. Группы не отличались в отношении данной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p=0,09$) и на этапе комбинированной терапии ($p=0,38$).

Учитывая роль ГПП-1 в регуляции массы тела, при проведении КИ оценивалась динамика массы тела и ИМТ на фоне проводимого лечения. Существенного влияния на массу тела проводимое лечение в обеих группах не оказало, однако и в группе глосглиптина, и в группе сравнения отмечалось снижение массы тела на обоих этапах исследования. Так, на этапе монотерапии снижение массы тела составило -0,54 кг (95% ДИ от -0,978 до -0,100) в группе глосглиптина и -0,78 кг (95% ДИ от -1,206 до -0,355) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. На этапе комбинированной терапии снижение массы тела составило -1,02 кг (95% ДИ от -1,669 до -0,366) в группе глосглиптин + метформин и -1,35 кг (95% ДИ от -2,022 до -0,685) в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходным уровнем. Группы не отличались в отношении данной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p=0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p=0,48$).

В ходе проведенного исследования глосглиптин продемонстрировал высокую безопасность и хорошую переносимость как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином. Доля пациентов с НЯ, которые развились на фоне приема глосглиптина, была сравнима с таковой на фоне приема вилдаглиптина. Все зарегистрированные в исследовании НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести. На монотерапии глосглиптином НЯ отмечены у 24,8% пациентов; из них связанные или возможно связанные НЯ наблюдались у 2,7% пациентов; у 1 пациента (0,7%) зарегистрировано СНЯ – карцинома поджелудочной железы (не связан-

ное с приемом исследуемого препарата). На монотерапии вилдаглиптином НЯ отмечены у 16,7% пациентов; связанные или возможно связанные НЯ наблюдались у 1,3% пациентов; у 1 пациента (0,7%) зарегистрировано СНЯ – фурункул (не связанное с приемом вилдаглиптина). На этапе комбинированной терапии в группе глосглиптин + метформин НЯ отмечены у 23,8% пациентов; из них связанные или возможно связанные НЯ наблюдались у 3,3% пациентов; у 1 пациента (0,8%) развилось СНЯ – нарушение мозгового кровообращения (не связанное с приемом исследуемых препаратов). На этапе комбинированной терапии в группе вилдаглиптин + метформин НЯ отмечены у 26,3% пациентов; связанные или возможно связанные НЯ наблюдались у 1,8% пациентов; у 3 пациентов (2,6%) зарегистрированы СНЯ – остеохондроз, пневмония, диабетическая нейропатия (не связанные с приемом исследуемых препаратов).

Таким образом, все серьезные СНЯ (2 в группе глосглиптина и 4 в группе вилдаглиптина) были расценены как не связанные с приемом исследуемого препарата. Ни одного смертельного случая в ходе исследования зарегистрировано не было.

НЯ, расцененные как связанные или возможно связанные, наблюдались при приеме глосглиптина, включали: со стороны иммунной системы – аллергический дерматит; со стороны нервной системы – головокружение, головную боль, сонливость; со стороны желудочно-кишечного тракта – запор; со стороны печени и желчевыводящих путей – повышение АЛТ, АСТ; общие расстройства – астения, чувство усталости. На фоне монотерапии вилдаглиптином было зарегистрировано 3 НЯ у 2 пациентов – запор, головокружение, головная боль. Это согласуется с результатами последних мета-анализов, показавших, что на фоне приема глиптинов заболеваемость панкреатитом низкая, и препараты не повышают риск развития панкреатита [4], а нежелательные побочные эффекты со стороны ЖКТ распространены меньше, чем на фоне метформина или агонистов ГПП-1 [5]. Наиболее частые побочные эффекты, наблюдаемые на фоне глиптинов – назофарингиты, головная боль, тошнота и аллергия, также связывают с ингибированием активности ДПП-4, в результате чего повышается период полураспада брадикинина и субстанции Р, приводя к повышению проницаемости сосудов, особенно на фоне

Таблица 2

Нежелательные реакции, развившиеся на фоне монотерапии в группах глосглиптина и вилдаглиптина					
Препарат	Нежелательная реакция	День начала	Тяжесть	Влияние на терапию	СНЯ
Глосглиптин	Запор	14	Легкая	Препарат отменен	Нет
Глосглиптин	Аллергический дерматит	21	Умеренная	Препарат отменен	Нет
Глосглиптин	Повышение АЛТ	29	Легкая	Нет	Нет
	Повышение АСТ	29	Легкая	Нет	Нет
Глосглиптин	Общая слабость в первой половине дня	82	Легкая	Нет	Нет
	Головокружение в первой половине дня	82	Легкая	Нет	Нет
Вилдаглиптин	Запор	1	Легкая	Доза не изменилась	Нет
Вилдаглиптин	Головокружение	1	Умеренная	Препарат отменен	Нет
	Головная боль	1	Умеренная	Препарат отменен	Нет

Нежелательные реакции, развившиеся на фоне комбинированной терапии

Препарат	Нежелательная реакция	День от начала терапии	Тяжесть	Влияние на терапию	СНЯ
Госоглиптин + метформин	Диспепсия	89	Легкая	Метформин отменен	Нет
Госоглиптин + метформин	Диарея	105	Легкая	Метформин отменен	Нет
Госоглиптин + метформин	Полипоз желчного пузыря	253	Легкая	Доза не изменилась	Нет
Госоглиптин + метформин	Повышение общего билирубина	114	Легкая	Доза не изменилась	Нет
	Повышение АСТ	169	Легкая	Доза не изменилась	Нет
	Жировой гепатоз	259	Умеренная	Не применимо*	Нет
	Панкреатит	259	Умеренная	Не применимо*	Нет
	Холецистит	259	Умеренная	Не применимо*	Нет
Вилдаглиптин + метформин	Желудочковая экстрасистолия	169	Умеренная	Доза не изменилась	Нет
Вилдаглиптин + метформин	Повышение трансаминаз крови	170	Легкая	Доза не изменилась	Нет

Примечание: СНЯ – серьезные нежелательные явления; *Не применимо – нежелательные явления были зарегистрированы на визите окончания терапии, поэтому специальные действия по отношению к ней не применимы – терапия завершена по плану.

одновременного приема ингибиторов АПФ [5]. Данные по обеим группам представлены в таблице 2.

На фоне комбинированной терапии госоглиптином и метформином наблюдались следующие нежелательные реакции: со стороны нервной системы – головная боль, со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея, диспепсия; со стороны печени и желчного пузыря – панкреатит, холецистит, стеатоз, повышение АЛТ, АСТ, повышение билирубина, полип желчного пузыря; со стороны почек и мочевыводящих путей – инфекции мочевыводящих путей; общие расстройства – периферические отеки, боль в спине. Данные по обеим группам представлены в таблице 3.

По частоте гипогликемий госоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином. На этапе монотерапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе госоглиптина составила 4,7%, а в группе вилдаглиптина 7,3% ($p > 0,05$). На этапе комбинированной терапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе госоглиптина составила 4,1%, а в группе вилдаглиптина 10,5% ($p = 0,065$). Тяжелых гипогликемий в исследовании зарегистрировано не было; однако в группе вилдаглиптина в одном случае для купирования симптомов гипогликемии пациенту потребовалось оказание посторонней помощи.

Значимых различий в динамике лабораторных показателей, данных физикального осмотра, жизненных показателей, ЭКГ, а также УЗИ печени между группами за период клинического исследования зарегистрировано не было. В отношении влияния на органы гепатобилиарной системы оба препарата продемонстрировали благоприятный профиль безопасности.

Анализ результатов исследования показал, что госоглиптин не уступает препарату сравнения вилдаглиптину по всем параметрам эффективности (первичным и вторичным конечным точкам) как в монорежиме, так и в рамках комбинированной терапии с метфор-

мином. При оценке безопасности госоглиптина также был продемонстрирован благоприятный профиль, сопоставимый с приемом вилдаглиптина. Важными преимуществами госоглиптина является удобство применения (прием один раз в сутки) и низкая частота гипогликемий.

Заключение

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования 3-й фазы показали, что госоглиптин является эффективным и безопасным сахароснижающим препаратом из группы иДПП-4 и может быть рекомендован пациентам с СД2 в дозах 20 и 30 мг один раз в сутки в качестве монотерапии в комбинации с метформином.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Проведение клинического исследования SRX-1374-02 финансировалось компанией ООО «Сатерекс», Россия и Министерством промышленности и торговли Российской Федерации в рамках реализации государственного контракта № 11411.1008700.13.135 на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Трансфер зарубежных разработок инновационного комбинированного лекарственного средства с синергичным действием компонентов на уровень энтероэндокринных гормонов, предназначенного для лечения диабета второго типа и ожирения, и проведение его доклинических и клинических исследований», шифр «2.3 Диабет 2011».

Галстян К.О., Недосугова Л.В. – соисследователи в клиническом исследовании SRX-1374-02; Петунина Н.А. – главный исследователь в клиническом исследовании SRX-1374-02; Трахтенберг Ю.А. – сотрудник компании ООО «ИФАРМА», контрактно-исследовательской организации, отвечающей за разработку, орга-

низацию, проведение и анализ результатов исследования SRX-1374-02; Востокова Н.В., Караваева О.В. — сотрудники компании ООО «ИФАРМА», контрактно-исследовательской организации, отвечающей за разработку, организацию, проведение и анализ результатов исследования SRX-1374-02; Часовская Т.Е. — сотрудник компании ООО «Сатерекс», спонсора исследования SRX-1374-02.

Информация о вкладе авторов

Галстян К.О. — проведение исследования в качестве соисследователя, курация пациентов; Недосугова Л.В. — проведение исследования в качестве соисследователя, научный консультант ООО «Сатерекс», курация пациентов; Петунина Н.А. — проведение исследования в качестве

Главного исследователя, научный консультант ООО «Сатерекс», курация пациентов; Трахтенберг Ю.А. — разработка протокола исследования, медицинский мониторинг, фармаконадзор, анализ результатов и написание отчета по исследованию; Востокова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, разработка протокола, анализ результатов и написание отчета по исследованию; Караваева О.В. — организация и проведение исследования на территории Российской Федерации (подбор исследовательских центров, совещание исследователей, мониторинг данных, координация работы вспомогательных служб); Часовская Т.Е. — координация исследования со стороны фармацевтической компании, организация производства и поставок исследуемого препарата.

Список литературы

1. International Diabetes Federation "Managing Older People With Type 2 Diabetes" Global Guideline, 2013. <http://www.idf.org/sites/default/files>
2. Mannucci E, Pala L, Ciani S, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(6):1168-1172. doi: 10.1007/s00125-005-1749-8
3. Pala L, Pezzafini A, Dicembrini I, et al. Different modulation of dipeptidyl peptidase-4 activity between microvascular and macrovascular human endothelial cells. *Acta diabetologica*. 2012;49(1):59-63. doi: 10.1007/s00592-010-0195-3
4. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014;348. doi: 10.1136/bmj.g2366
5. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344. doi: 10.1136/bmj.e1369

Галстян Карина Оганесовна

аспирант кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва, Российская Федерация

Недосугова Людмила Викторовна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва, Российская Федерация
E-mail: profmila@rambler.ru

Петунина Нина Александровна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова РФ, г. Москва, Российская Федерация

Трахтенберг Юлия Александровна

к.м.н., медицинский директор ООО «ИФАРМА», г. Химки, МО, Российская Федерация

Востокова Наталья Владимовна

исполнительный директор ООО «ИФАРМА», г. Химки, МО, Российская Федерация

Караваева Оксана Владимировна

директор по клиническим операциям ООО «ИФАРМА», г. Химки, МО, Российская Федерация

Часовская Татьяна Евгеньевна

менеджер проекта, ООО «Сатерекс», г. Химки, МО, Российская Федерация

Рукопись получена: 04.07.2015.

Принята к публикации: 13.10.2015.