

Эффективность и безопасность саксаглиптина: ответы, полученные в исследовании SAVOR

Интервью с доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, директором Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России **Мариной Владимировной Шестаковой**

Efficacy and safety of saxagliptin: replies received in SAVOR trial

Interview with Shestakova Marina Vladimirovna – MD, professor, corresponding member of RAS, director of Institute of Diabetes FSI Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

– Марина Владимировна, что стало отправной идеей организации исследования SAVOR?

– Одна из основных тревог врачебного сообщества – это, конечно, растущая эпидемия сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как основной причины смертности больных СД, прежде всего типа 2 (СД 2). И если за последние 50 лет развития диабетологии частоту развития микрососудистых осложнений диабета – ретино- и нефропатию – удается постепенно снижать, то частоту макрососудистых осложнений пока снизить не удается. И во всем мире сейчас ведется целая серия крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, которые направлены на то, чтобы оценить сердечно-сосудистую безопасность новых классов сахароснижающих препаратов у больных СД 2. Это основная забота эндокринологов-диабетологов. SAVOR – одно из таких исследований, оно задумывалось как исследование, уточняющее сердечно-сосудистую безопасность препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), а именно саксаглиптина, у больных СД 2.

– Расскажите, пожалуйста, об этом исследовании.

– SAVOR – это крупномасштабное исследование, возможно, самое масштабное из проводимых за последние годы в области диабетологии. Оно включало в себя почти 16,5 тыс. пациентов с СД 2 из 26 стран мира, в том числе Россию. Я являлась национальным координатором исследования SAVOR по России. Наша страна внесла весомый вклад в это исследование, набрав 900 пациентов в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Екатеринбурге, Казани и Саратове.

Целью исследования было получение ответов на два основных вопроса. Первый вопрос – является ли добавление препарата саксаглиптина к основной сахароснижающей терапии безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) в сравнении с плацебо? Другими словами, повлияет ли дополнение лечения этим препаратом на частоту развития сердечно-сосудистых событий. Если же будет доказана безопасность саксаглиптина, то вторая очень амбициозная задача была – определить, имеет ли саксаглиптин преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо, т.е. обладает ли саксаглиптин кардиопротективным эффектом у больных СД 2.

– Кто был включен в исследование, каким был его дизайн?

– В исследование были включены больные СД 2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 6,5 до 12% двух категорий. К первой категории относились пациенты в возрасте старше 55 лет (мужчины) или старше 60 лет (женщины), имеющие факторы риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение), однако в их анамнезе не было указаний на перенесенные сердечно-сосудистые события.

Другая категория лиц, которая включалась в исследование, – пациенты в возрасте старше 40 лет, но с уже установленными ССЗ. При этом факт перенесенного ССЗ дол-

жен был быть подтвержден документально. К перечню таких заболеваний могли быть отнесены:

- стабильная ишемическая болезнь сердца (перенесенный инфаркт миокарда более чем за 2 мес до включения; стентирование или шунтирование 2 артерий и более или подтвержденный стеноз 50% и более 2 артерий или более);

или

- окклюзия сонных артерий (перенесенный ишемический инсульт более чем за 2 мес до исследования);

или

- окклюзия периферических артерий (перемежающаяся хромота, плече-лодыжечный индекс менее 0,9, операция реваскуляризации или ампутации).

Всех набранных в исследование пациентов разделили на две группы примерно по 8 тыс. человек. Часть больных получали дополнительно к тому сахароснижающему лечению, которое было им прописано врачами, саксаглиптин, а другая часть получала плацебо. Конечно, ни врач, ни больной не знали, что они применяют – плацебо или активный препарат. Дизайн представлен на рис. 1.

Две группы больных, одна из которых получала саксаглиптин, а другая – плацебо, были очень сходны по общеклиническим показателям: среднему возрасту (около 65 лет), соотношению женщин и мужчин, длительности диабета (около 10 лет), среднему HbA_{1c} в начале исследования (8%), по тем сердечно-сосудистым факторам, которые были критериями включения, и т.д. Также были сходны показатели функции почек у пациентов обеих групп: большинство имели нормальную функцию почек или начальное снижение функции почек (84,4%).

– Марина Владимировна, были какие-то требования к лечению пациентов, включенных в исследование?

– Добавление саксаглиптина ни в коем случае не мешало ранее назначенной терапии. Врач назначал пациенту то, что считал нужным, вплоть до инсулина. Единственным исключением было применение терапии агонистами глюкагоноподобного пептида или ингибиторами ДПП-4 в течение 6 мес, предшествующих включению. Большая часть пациентов – более 95% – исходно получали разные сахароснижающие препараты: метформин, инсулин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы. Небольшое число пациентов были без какой-либо предшествующей терапии, и им был добавлен только саксаглиптин. Необходимо отметить, что большинство пациентов получали многофакторное лечение: статины были назначены почти 80% больных в обеих ветвях исследования, ацетилсалициловая кислота – по 75%, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, получали 83% больных в каждой группе.

– Какова была продолжительность исследования?

– Среднее время наблюдения составило 2,1 года. Изначально планировался более продолжительный период ис-

Рис. 1. Дизайн исследования SAVOR.

следования – 5 лет, но оно закончилось раньше, поскольку критерием окончания исследования служило достижение определенного количества конечных точек, т.е. случившихся сердечно-сосудистых событий. Когда это количество было достигнуто, исследование в обеих ветвях было завершено. Совокупное количество конечных точек было достигнуто быстрее, чем ожидалось, – через 2,1 года. Причина быстрого наступления негативных событий кроется в тяжести набранных пациентов.

– Какие результаты были получены в отношении кардиоваскулярной безопасности?

– В отношении первичной конечной точки (частота сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта) была доказана абсолютная безопасность применения саксаглиптина, поскольку частота этих событий в группе саксаглиптина и группе плацебо совпала на протяжении всего исследования (рис. 2). Это значит, что добавление саксаглиптина к терапии больных СД 2 никак не ухудшило сердечно-сосудистый прогноз. Конечно же, с одной стороны, это всех удовлетворило, поскольку доказало, что этот препарат никоим образом не обладает какой-либо сердечно-сосудистой опасностью, кардиотоксичностью. Но, с другой стороны, были надежды выявить наличие кардиопротективных эффектов саксаглиптина. Мы ожидали, что, возможно, частота сердечно-сосудистых событий на саксаглиптине окажется меньшей, чем в группе плацебо, но этого не произошло. Поэтому медицинский мир поделился на оптимистов и пессимистов. Оптимисты радуются современному совершенно безопасному сахароснижающему препарату. А пессимистам недостает кардиопротективного эффекта этого лекарственного средства.

Активно обсуждается еще одна неожиданная находка, обнаруженная в ходе исследования SAVOR: у пациентов, получавших саксаглиптин, оказалась достоверно выше частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – СН (не смертности, а только госпитализаций). Проанализировав эту подгруппу больных, исследователи пришли к выводу, что показатель частоты госпитализаций несколько выше у пациентов, которые уже имели достаточно тяжелые стадии СН до включения в исследование. Важно отметить, что это обстоятельство никак не влияло на частоту смертности от сердечно-сосудистых причин, в том числе от СН; среди случаев сердечно-сосудистой смерти не отмечалось дисбаланса по смертям из-за СН [44 (0,5%) и

40 (0,5%) для саксаглиптина и плацебо соответственно], кроме того, не было отмечено статистической разницы в общей смертности между группами (см. рис. 2, 3, табл. 1).

– Марина Владимировна, какие результаты были получены в отношении контроля гликемии?

– Исследование показало, что добавление саксаглиптина через 2 года лечения приводило к лучшему контролю гликемии, чем он был у пациентов на плацебо. Разница в уровне HbA_{1c} составляла к концу исследования в среднем 0,3% (7,8% на плацебо и 7,5% на саксаглиптине; $p < 0,001$). Пессимисты говорят, что разница в 0,3% невелика. Я с этим не согласна. На мой взгляд, это прекрасный результат. Ведь пациенты получали достаточно интенсивную сахароснижающую терапию, включая инсулинотерапию, но при этом добавление саксаглиптина позволяло снизить уровень HbA_{1c} дополнительно на 0,3%. Конечно же, это говорит о высокой эффективности саксаглиптина (рис. 4).

Кроме того, как показал анализ исследования, число больных, достигших уровня HbA_{1c} < 7%, было более высоким в группе пациентов, получавших саксаглиптин (36%), в сравнении с пациентами в группе плацебо (28%); рис. 5.

– Марина Владимировна, в прессе некоторое время назад были публикации, предполагающие возможную связь между применением ингибиторов ДПП-4 и развитием заболеваний поджелудочной железы (панкреатита, рака). Проводился ли анализ в этом направлении?

– Да, такая дискуссия имела место, и, конечно, исследователи не могли обойти стороной эту тему. Я считаю, что исследование SAVOR поставило окончательную точку в этом обсуждении. Никакой дополнительной опасности развития острых, хронических или рецидивирующих панкреатитов или рака поджелудочной железы при применении саксаглиптина не выявлено. Частота панкреатитов не различалась в группе плацебо и группе саксаглиптина. А число случаев рака поджелудочной железы оказалось даже меньше в группе саксаглиптина, правда, недостоверно. Можно сказать, этот вопрос закрыт.

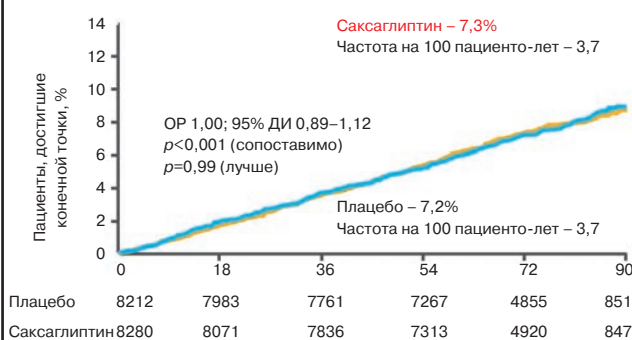
Нужно отметить, что другие параметры безопасности применения саксаглиптина также анализировались, и никаких дополнительных рисков со стороны крови, костной системы, кожи, нарушений печени и почек, возможных инфекций по сравнению с плацебо выявлено не было.

– Повышается ли риск гипогликемий при добавлении саксаглиптина к другой сахароснижающей терапии?

– В группе саксаглиптина частота гипогликемий была чуть выше, чем в группе плацебо, но только у тех пациентов, которые вместе с саксаглиптином получали либо препараты сульфонилмочевины, либо инсулин. И это вполне понятно и объяснимо. Однако госпитализация вследствие гипогликемии была нечастой и сопоставимой между группами (табл. 2).

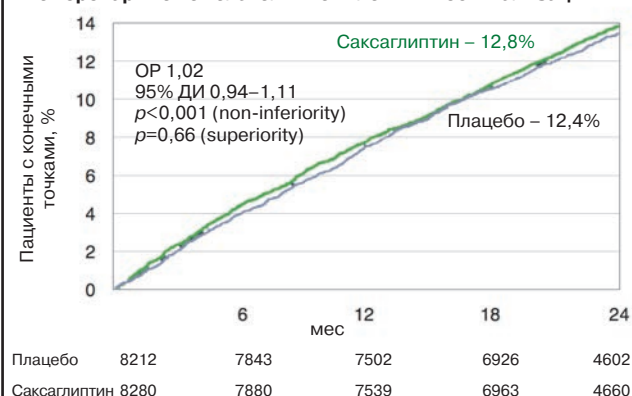
– Пожалуйста, подведите основные итоги исследования SAVOR.

– В ходе данного крупного исследования были получены результаты по первичным и вторичным конечным точкам. Результаты позволяют сделать вывод о том, что препарат саксаглиптин доказанно является абсолютно безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых событий. Он также является безопасным с точки зрения развития патологий других органов и систем – панкреатитов, как острых, так и хронических, рака поджелудочной железы, заболеваний печени, костной системы и т.д. Саксаглиптин является эффективным препаратом, контролирующим уровень гликемии и дающим дополнительные возможности в отношении снижения гликемии в составе комбинированной тера-

Рис. 2. SAVOR: первичная конечная точка по безопасности.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3 ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi:10.1056/NEJMoa1307684.

Рис. 3. SAVOR достиг своей вторичной конечной точки: большие коронарные нежелательные явления + госпитализация*.

*Составная вторичная конечная точка: кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу СН, реваскуляризация коронарных сосудов, нестабильная стенокардия.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

Таблица 1. Вторичная конечная точка эффективности — общая смертность

Конечная точка	2-летняя частота события		Отношение рисков (95% ДИ)	p
	саксаглиптин (n=8280)	плацебо (n=8212)		
Общая смертность	420 (4,9%)	378 (4,2%)	1,11 (0,96–1,27)	0,15
Не отмечено статистической разницы в общей смертности между группами.				

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

Таблица 2. Гипогликемия

Конечная точка	Пациенты, %		p
	саксаглиптин (n=8280)	плацебо (n=8212)	
Любые гипогликемии*	15,3	13,4	<0,001
• тяжелые**	2,1	1,7	0,047
• легкие***	14,2	12,5	0,002
Госпитализация из-за гипогликемии	0,6	0,5	0,33

*Пациенты могли иметь несколько разных событий.

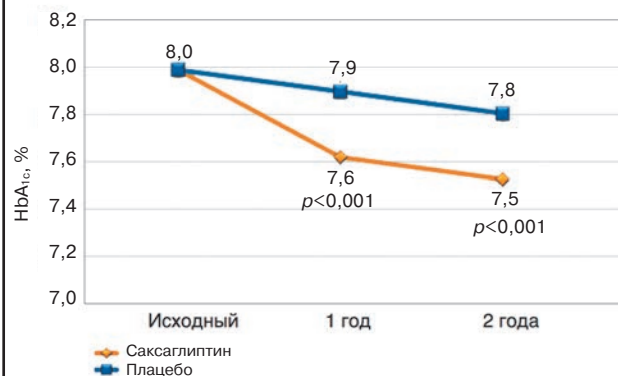
**Тяжелые — потребовавшие активного вмешательства и помощи третьих лиц.

***Легкие — у пациента были симптомы гипогликемии, но он самостоятельно справился с ней в течение 30 мин приема углеводов или уровень глюкозы был менее 54 мг/дл независимо от наличия симптомов.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

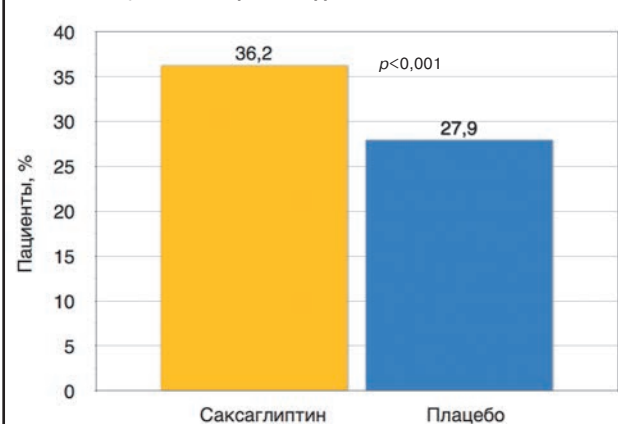
пии. Самое важное: саксаглиптин — это препарат, улучшающий гликемический контроль без дополнительных рисков.

Да, остается вопрос, требующий пояснения, — это частота госпитализаций по поводу СН. Мнение, сложившееся

Рис. 4. Динамика HbA_{1c} в исследовании.

Как показал анализ исследования, большее снижение HbA_{1c} от исходного HbA_{1c} (8,0%) сохранялось в течение 2 лет в группе саксаглиптина в сравнении с группой плацебо (-0,5% vs -0,2%).

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

Рис. 5. HbA_{1c}<7% в конце исследования.

Scirica BM et al. N Engl J Med 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

сейчас в мире: саксаглиптин и другие ингибиторы ДПП-4, вероятно, не следует назначать пациентам, которые изначально имеют тяжелую стадию СН. Именно у этой категории больных мы пока воздержимся от назначения саксаглиптина. Никаких других ограничений по результатам исследования не выявлено. Можно сказать, что я отношусь к группе оптимистов и считаю, что проведено прекрасно спланированное исследование, которое ответило на основные вопросы, которые нас волновали в отношении сердечно-сосудистой безопасности и сахароснижающей эффективности препарата.

— **Марина Владимировна, в настоящее время на российском рынке существует препарат, сочетающий в себе саксаглиптин и метформин модифицированного высвобождения, который принимается 1 раз в сутки. Что вы можете сказать о перспективах такой комбинации?**

— Несомненно, такой препарат будет интересен и врачам, и пациентам. Это прекрасное сочетание. Метформин по всем международным и национальным алгоритмам сохраняет свои лидирующие позиции в лечении СД 2, он доказал свою эффективность и безопасность десятилетиями клинического применения, и, конечно, в сочетании с препаратом саксаглиптина мы получаем эффективную комбинацию с доказанной безопасностью применения. А уменьшая число таблеток и снижая кратность приема, мы повышаем приверженность наших пациентов предлагаемому лечению.

— **Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.**