

Долгосрочная эффективность и безопасность ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е.В.Хайкина, С.Н.Козлов, А.А.Булыгина,
Е.Г.Ермоленкова
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Смоленск

Данная статья посвящена изучению долгосрочной эффективности и безопасности комбинированной сахароснижающей терапии метформином и вилдаглиптином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Показано, что ранняя интенсификация терапии метформином путем добавления к ней вилдаглиптина позволяет достичь устойчивого гликемического контроля сахарного диабета в течение длительного периода времени в сочетании с высоким профилем ее безопасности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, вилдаглиптин, ранняя интенсификация сахароснижающей терапии, длительный гликемический контроль.

Long-Term Efficiency and Safety of Early Combination Therapy with Metformin and Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

E.V.Khaykina, S.N.Kozlov, A.A.Bulygina,
E.G.Ermolenkova
Smolensk State Medical University of the
Ministry of Health of the Russian Federation,
Smolensk

The article studies long-term efficiency and safety of combination antihyperglycemic therapy with metformin and vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. It is shown that early intensification of metformin therapy by adding vildagliptin allows achieving good glycemic control of diabetes for a long period of time, as well as high safety profile.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin, vildagliptin, early intensification of antihyperglycemic therapy, long-term glycemic control.

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) неуклонно растет во всем мире. Несмотря на большое число современных сахароснижающих препаратов, проблема своевременной и длительной компенсации сахарного диабета у большинства пациентов остается по-прежнему нерешенной [1]. Основным принципом назначения сахароснижающей терапии является стратификация подхода в выборе лекарственного препарата в зависимости от уровня гликированного гемоглобина [2, 3]. Стабильное поддержание параметров гликемического контроля в пределах целевых значений у пациентов с диабетом является залогом профилактики развития его микро- и макрососудистых осложнений [4].

Современные стандарты терапии СД 2 типа предполагают использование метформина в качестве препарата первого ряда благодаря высокой эффективности, безопасности и большого опыта применения [2, 3]. Однако монотерапия метформином далеко не всегда позволяет добиться длительной компенсации сахарного диабета. За последнее десятилетие в арсенале эндокринологов появилось достаточное количество новых лекарственных средств, способных эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза СД 2 типа [2, 5]. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП4) или глиптины, действуя через систему инкретинов, вызывают глюкозозависимое повышение секреции инсулина, способствуют снижению секреции глюкагона с последующей нормализацией уровня глюкозы в крови. Многочисленные результаты исследований свидетельствуют об высоком профиле безопасности применяемых сегодня ингибиторов ДПП4, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой безопасности и низкого риска развития гипогликемических состояний [6]. В настоящее время все большее количество научных работ указывает на то, что ранняя интенсификация сахароснижающей терапии позволяет обеспечить длительный метаболический контроль сахарного диабета за счет максимально эффективного и безопасного контроля гликемии уже при первых признаках нарушения углеводного обмена [7–9].

Целью проводимого исследования явилась оценка долгосрочной эффективности и безопасности ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином у пациентов с СД 2 типа.

Для реализации цели исследования поставлены следующие задачи:

1. Определить необходимость и сроки интенсификации стартовой монотерапии метформином.
2. Изучить длительную эффективность комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином.
3. Выявить возможные нежелательные лекарственные реакции и осложнения при долгосрочном применении данного режима сахароснижающей терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились пациенты с СД 2 типа, со стажем заболевания не более 6 мес. Стартовая сахароснижающая терапия назначалась в соответствии с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 6,5% и включала назначение метформина в суточной дозе 1700 мг, согласно Международным и Российским клиническим рекомендациям по лечению СД 2 типа [2, 3]. При повышении уровня HbA_{1c} более 7,0% на фоне монотерапии метформином дополнительно назначался вилдаглиптин 100 мг/сут. Плановые приемы пациентов для оценки

эффективности и безопасности терапии проводилась 1 раз в 3 мес. Длительность наблюдения за пациентами составила 3 года.

Критериями эффективности терапии являлись следующие показатели: уровень HbA_{1c} , глюкоза венозной крови натощак, индекс массы тела (ИМТ). Данные измерения проводились на каждом плановом приеме пациента

Безопасность терапии оценивалась по наличию и частоте гипогликемических состояний и риску развития макрососудистых осложнений на фоне назначенной терапии.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel для Windows 10.

Результаты и обсуждение

Обследованы 35 амбулаторных пациентов с СД 2 типа. Из них: 20 (57%) человек составили женщины и 15 (43%) – мужчины Средний возраст женщин составил 64 год, мужчин – 59 лет.

К моменту начала терапии метформином стаж СД 2 типа у всех пациентов был не более 6 мес.: 10 человек имели длительность заболевания менее 1 мес.; 20 пациентов – от 1 до 3 мес.; 5 пациентов – от 3 до 6 мес. от момента постановки диагноза. Исходный уровень HbA_{1c} у всех пациентов находился в пределах от 6,5% до 7,5% (среднее значение – 6,9%). Ожирение 1–2 степени было выявлено у 32 из 35 пациентов. Избыточная масса тела (ИМТ) >25 кг/м², но менее 30 кг/м² – у 3 пациентов (таблица).

Метформин в качестве стартовой монотерапии СД 2 типа был назначен всем пациентам, находящимся под наблюдением. Противопоказаний к его применению среди пациентов зарегистрировано не было. Титрация дозы метформина до достижения лечебной дозировки (850 мг 2 раза в день) осуществлялась в течение первых двух недель лечения. На фоне приема 1700 мг метформина в сутки не отмечалось признаков непереносимости и нежелательных лекарственных реакций, приведших к отмене препарата или снижению суточной дозы.

Продолжительность монотерапии метформином составила от 3 до 18 мес. от начала лечения. К концу первого года наблюдения 23 (65%) пациентов, в связи с недостаточной эффективностью монотерапии метформином (уровень HbA_{1c} > 7,0%), были переведены на комбинированную сахароснижающую терапию метформином и вилдаглиптином (рис. 1). При этом суточная доза и режим приема метформина не менялись, суточная доза вилдаглиптина составила 100 мг (по 50 мг 2 раза в день).

Эффективность интенсифицированной сахароснижающей терапии оценивалась по уровню HbA_{1c} и глюкозы натощак. На рис. 2 представлена динамика уровня HbA_{1c} у пациентов, получавших комбинированную терапию метформином и вилдаглиптином.

Одним из важнейших аспектов сахароснижающей терапии у пациентов является удержание достигнутого гликемического контроля у пациентов в течение длительного периода времени [2, 5, 10]. Продолжительность наблюдения за состоянием пациентов в течение 3 лет позволила оценить устойчивость эффекта данного режима комбинированной терапии. Недостаточная эффективность комбинации метформина и вилдаглиптина была зафиксирована у 2 (6%) из 35 пациентов, имевших исходно высокий уровень с HbA_{1c} (7,3 и 7,5%) к моменту старта терапии. Оба пациента имели стаж заболевания около 6 мес. к началу лечения. Неэффективность комбинированной терапии в обоих случаях зафиксирована к окончанию второго года наблюдения.

| Сравнительная характеристика исходных показателей пациентов | | |
|--|-----------------|----|
| Критерии | Число пациентов | |
| | абс. | % |
| Пол | | |
| Женщины | 20 | 57 |
| Мужчины | 15 | 43 |
| Возраст | | |
| 45–55 | 3 | 9 |
| 56–65 | 25 | 71 |
| Старше 65 лет | 7 | 20 |
| Длительность заболевания сахарным диабетом 2 типа | | |
| Менее 1 мес. | 10 | 29 |
| 1–3 мес. | 20 | 57 |
| 3–6 мес. | 5 | 14 |
| Уровень HbA_{1c} до назначения терапии метформином | | |
| 6,5–7 % | 28 | 80 |
| 7,1–7,5% | 7 | 20 |
| Уровень глюкозы венозной крови натощак до назначения терапии метформином | | |
| 7–9 ммоль/л | 31 | 89 |
| >9 ммоль/л | 4 | 11 |
| Индекс массы тела (кг/м ²) | | |
| 25> и <30 | 4 | 11 |
| 30> и <35 (ожирение 1-й степени) | 29 | 83 |
| 35> и <40 (ожирение 2-й степени) | 2 | 6 |

Рис. 1. Сроки перевода на комбинированную терапию (n – 35 пациентов)

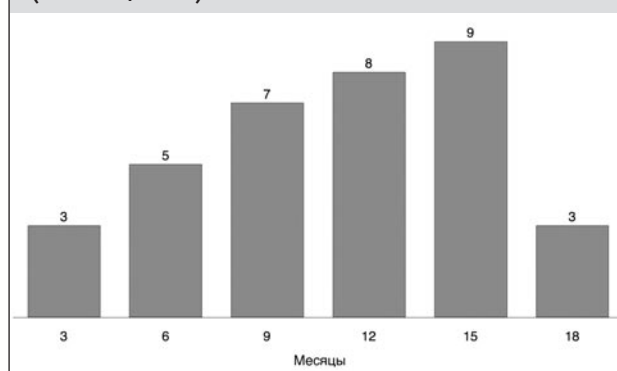
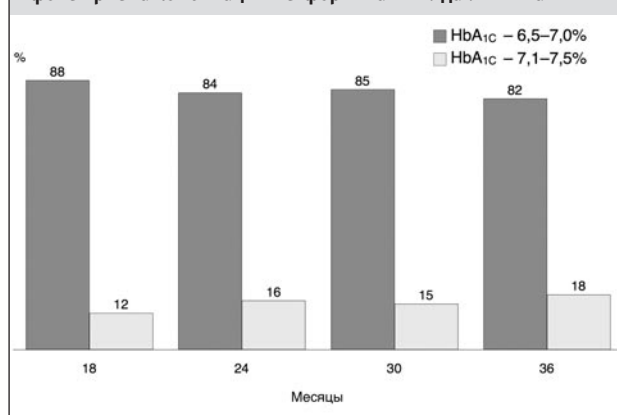


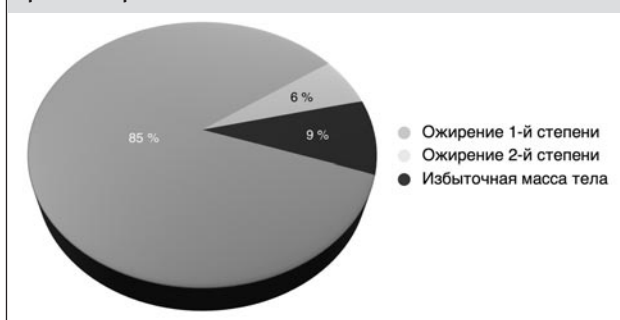
Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} у обследованных пациентов на фоне приема комбинации метформина и вилдаглиптина



У 82% пациентов (27 из 33 человек) к окончанию периода наблюдения уровень с HbA_{1c} не превышал 7%, у остальных 18% обследованных пациентов средний уровень с HbA_{1c} составил 7,2%.

Следует отметить, что уровень глюкозы венозной крови натощак за все время наблюдения не превышал уровня более 10 ммоль/л у всех обследованных пациентов с момента старта сахароснижающей терапии.

Рис. 3. Масса тела пациентов на фоне комбинированного режима терапии



Дополнительным преимуществом метформина в качестве препарата первой линии является его благоприятное влияние на массу тела пациентов с сопутствующим ожирением [2, 3]. Ингибиторы ДПП4 не влияют на массу тела [8, 9]. В ходе нашего наблюдения за пациентами, получавшими комбинацию метформина и вилдаглиптина в течение длительного времени, не было отмечено значительного изменения массы тела пациентов.

Если исходно ожирение 1–2 степени наблюдалось у 31 (89%) пациента, то к окончанию периода наблюдения (на 36 мес. лечения) ожирение 1-й степени присутствовало у 28 пациентов, ожирение 2-й степени – у 2 пациентов и 3 пациента имели избыточную массу тела при ИМТ <30 кг/м² (рис. 3).

Крайней важной задачей при выборе сахароснижающей терапии является обеспечение ее долгосрочной безопасности. В настоящее время большое значение придается риску развития гипогликемий на фоне применения пероральных сахароснижающих препаратов. Доказано, что развитие гипогликемии может привести к серьезным сосудистым катастрофам, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [2, 4].

В ходе наблюдения за пациентами не было выявлено ни одного эпизода гипогликемии как при лабораторном исследовании глюкозы крови, так и при самостоятельном мониторинге гликемии пациентами.

Острое нарушение мозгового кровообращения за весь период терапии развилось у одного пациента на фоне удовлетворительной компенсации сахарного диабета (HbA_{1c} – 6,8%) комбинированным применением метформина и вилдаглиптина. Состояние пациента позволило продолжить прием препаратов в прежних дозах и успешно завершить весь период наблюдения.

Заключение и выводы

Проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Ранняя интенсификация сахароснижающей терапии с использованием комбинации метформина и ингибитора ДПП4 позволила достичь длительной компенсации сахарного диабета 2 типа у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} менее 7,5%.

По нашему мнению, одной из причин достаточно высокой эффективности данного режима, помимо относительно невысокого исходного уровня HbA_{1c},

мог стать небольшой стаж заболевания диабетом к моменту начала терапии. Все вышеперечисленное позволило большинству пациентов к окончанию трехлетнего периода наблюдения достигнуть целевых значений HbA_{1c} и успешно удерживать его.

2. Сочетанное применение метформина и вилдаглиптина не оказало значительного влияния на массу тела наших пациентов.
3. На фоне высокой сахароснижающей эффективности сочетанной терапии метформином и вилдаглиптином не были зарегистрированы гипогликемические состояния, а риск макрососудистых осложнений диабета оказался минимальным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Khunti K., Gomes M.B., Pocock S., Shestakova M.V., et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb; 20 (2): 427–437.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова (9-й выпуск). / Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I.Dedov, M.V.Shestakova, A.Y.Mayorov (9th edition) https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithm_sd_9-y_vypusk_dopolnenny_1.pdf [in Russian]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. – 2 изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 335–346. / *Endocrinology: national guidelines.* I.I.Dedov, G.A.Melnichenko editors. M.: GEOTAR-Media Publ., 2018; 335–346. [in Russian]
4. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. Type 2 Diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Feb; 3 (2): 105–113.
5. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Лечение сахарного диабета 2 типа: устойчивость сахароснижающего действия препаратов. Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 32–36. / Morgunova T.B., Fadeev V.V. Treatment of type 2 diabetes: the stability of the effectiveness of hypoglycemic medications. *Obesity and metabolism.* 2016; 13 (3): 32–36. [in Russian]
6. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Maiorino M.I., Bellastella G., Giugliano D. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors: meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine.* 2014; 46 (1): 43–51.
7. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16 (5): 410–417.
8. Del Prato S., Foley J.E., Kothny W., et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy—the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med.* 2014; 31 (10): 1178–1184.
9. Е.А. Шестакова. Возможности ранней комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* – 2015. – № 5. – С. 56–59. / Shestakova E.A. Possible benefits of early combination therapy of type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology.* 2015; 5: 56–59 [in Russian]
10. Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I., et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2014; 4 (6).

Сведения об авторах:

Хайкина Елена Витальевна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Козлов Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Булыгина Анна Алексеевна – студент 6 курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Ермоленкова Евгения Геннадьевна – студент 6 курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск