



Современные подходы к интенсификации пероральной сахароснижающей терапии: результаты российского наблюдательного исследования ESCALATION

В рамках научного заседания «Новые патофизиологические пути развития сахарного диабета и перспективы лечебных воздействий», состоявшегося 2 марта 2016 г., с докладом выступил профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. Он представил результаты российского наблюдательного исследования ESCALATION, посвященного особенностям применения глимепирида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 в комбинации с метформином. Спонсором данного исследования стала компания «Санофи Авендис».



Актуальность проведения исследования ESCALATION была обусловлена тем, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у большинства больных сахарным диабетом (СД) 2 типа во всем мире не соответствует целевым значениям. В связи с этим поиск эффективных терапевтических средств, направленных на контроль гликемии, остается основной задачей современной диабетологии.

В 2012 г. зарубежные специалисты провели рандомизированное исследование для оценки эффективности и безопасности комбинированного лечения низкими дозами глимепирида и ситаглиптина у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа. Пациентам, получавшим ранее высокие дозы глимепирида, доза препарата была снижена до 1 мг в день и добавлен ситаглиптин в дозе 50 мг. Участников разделили на три группы. В первой группе больным с самого начала назначили низкую дозу глимепирида (доза была снижена с 2 до 1 мг). Вторая группа получала умеренную дозу препарата (ранее принимали 3 или 4 мг, снизили до 1 мг). В третью группу вошли пациенты, использовавшие высокие дозы глимепирида (доза снижена с 6 до 1 мг). В течение шести месяцев у всех пациентов ежемесячно измеряли уровень HbA1c. Было установлено, что в период проведения комбинированного лечения глимепиридом и ситаглиптином уровень HbA1c снижался эффек-

тивно. В среднем данный показатель уменьшился на 1,3% в первой группе, на 1,5% во второй и 1,2% в третьей. За период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая гипогликемии, в том числе тяжелой¹. Полученные данные стали поводом для изучения частоты назначения глимепирида пациентам с СД 2 типа, не достигшим целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в комбинации с метформином, в условиях российской клинической практики. В связи с этим было инициировано исследование ESCALATION. Согласно протоколу это было описательное, неинтервенционное исследование. Каждый исследователь должен был заполнять индивидуальную регистрационную карту на каждого пациента, пришедшего на прием и соответствовавшего критериям включения в исследование. Продолжительность наблюдения за каждым больным составила 24 недели.

¹ Ishii H., Ohkubo Y., Takei M. et al. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes // J. Clin. Med. Res. 2014. Vol. 6. № 2. P. 127–132.

Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия*

Стимуляция
секреции инсулина

Уменьшение
инсулинорезистентности

Уникальный
двойной механизм действия¹

Высокая эффективность
при низком риске развития гипогликемий²

Удобная схема титрации и приема:
1 таблетка 1 раз в день¹

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток
в одной упаковке

Амарил[®]
глимепирид

REGUL14.003.51

РЕКЛАМА

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ[®]

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. Торговое название препарата: Амарил[®]. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил[®] 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармако-терапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет II типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил[®] принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1–2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет I типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицином) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому применению. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина, гепатит; транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергической васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида могут привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB12. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

* Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Глинкина И. В. с соавт. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. N 2. 2012. С. 12–16.

SANOFI DIABETES 

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

 ОПТИЛАЙН
8 800 2006570



За этот период пациент должен был прийти на прием три раза.

Набор участников проходил с апреля 2013 г. по апрель 2014 г. в 147 центрах Российской Федерации. Окончание наблюдения – февраль 2014 г. Обработка, анализ и интерпретация данных проводились с апреля 2014 г. по март 2015 г. Основная цель исследования ESCALATION – оценить практику назначения и особенности применения глимепирида у больных СД 2 типа, не компенсированного на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с метформином, в условиях реальной клинической практики. Вторичными целями стали:

- ✓ изучение клинических характеристик пациентов, не достигших индивидуальных целей лечения на фоне комбинации «ингибиторы ДПП-4 + метформин»;
- ✓ оценка эффективности терапии при добавлении глимепирида. При этом глимепирид добавлялся в качестве третьего компонента терапии, использовался вместе ингибиторов ДПП-4 и др.

Безопасность и переносимость глимепирида при разных вариантах терапии оценивались по частоте гипогликемических эпизодов и нежелательных явлений.

Критерии включения в исследование:

- диагноз – СД 2 типа;
- возраст – 18–80 лет;
- уровень HbA1c – 7,6–10%;
- неэффективность терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином.

Критерии исключения:

- прием пероральных сахароснижающих препаратов в анамнезе;
- сердечно-сосудистые осложнения в течение шести месяцев до начала наблюдения;
- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек;
- беременность и период лактации;
- некомплаентность.

Всего в исследовании приняло участие 1447 пациентов. Мужчин было 471, женщин – 976. По индексу массы тела, уровню HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии группы были сопоставимыми.

Анализ данных в подгруппах в зависимости от варианта терапии показал, что трехкомпонентную терапию (ингибиторы ДПП-4 + метформин + глимепирид) получали 787 (54%) пациентов, двухкомпонентную (метформин и глимепирид) – 499 (35%) больных, однокомпонентную (глимепирид) или двухкомпонентную (глимепирид + ДПП-4) (другие комбинации глимепирида) – 161 (11%) пациент.

Анализ динамики уровня HbA1c всех участников свидетельствовал, что добавление в схему лечения глимепирида способствовало снижению значений HbA1c к концу наблюдения в среднем на 1,46%.

Следует отметить, что для 20% участвовавших показатели целевого уровня HbA1c составляли < 6,5%, для 56% – < 7%, для 20% пациентов – < 7,5%. И только для незначительной группы больных (3%), включавшей тяжелых пациентов, пациентов пожилого возраста, допускался уровень HbA1c < 8%. Целевого значения данного показателя < 6,5% достигли 42% пациентов, 7,0% – 59%, 7,5% – 65%, 8% – 69% пациентов.

Анализ достижения индивидуальных значений HbA1c в зависимости от варианта терапии показал, что уровня HbA1c < 6,5% достигли 42% пациентов группы трехкомпонентной терапии (ингибиторы ДПП-4 + метформин + глимепирид), 38% – двухкомпонентной терапии (метформин + глимепирид), 53% пациентов группы других комбинаций глимепирида.

В свою очередь уровня HbA1c < 7% в этих трех группах достигли 60, 59 и 49% пациентов соответственно. Отмечены положительные результаты и в достижении целевых уровней HbA1c < 7,5 и 8%. Так, HbA1c < 7,5% зафиксирован у 65% больных во всех группах.

Докладчик обратил внимание аудитории на динамику дозы глимепирида и метформина. Исходно средняя доза глимепирида во всех группах составляла 2,1 мг, к 12-й неделе (второй визит) уве-

личилась до 2,8 мг, к 24-й (третий визит) – до 3,2 мг. Доза метформина изменилась незначительно – с 1690 до 1709 мг.

Случаи гипогликемии отмечались редко. Хотя бы один эпизод гипогликемии зафиксирован у 28% участников. В группе трехкомпонентной терапии таких пациентов было 30%, двухкомпонентной – 22%. Больше всего случаев гипогликемии зафиксировано в группе других комбинаций глимепирида, что объясняется более тяжелым состоянием больных. Таким образом, среднее число эпизодов гипогликемии на одного пациента в каждой группе терапии составило 0,276, 0,162 и 0,377 соответственно.

Анализ динамики массы тела на разных этапах наблюдения свидетельствовал об отсутствии ее повышения, хотя достоверной статистической разницы получено не было. При этом отмечена тенденция к снижению показателей индекса массы тела.

По результатам исследования ESCALATION сделаны следующие выводы: наиболее часто назначаемыми схемами терапии в реальной клинической практике являются тройная комбинация, включающая ингибиторы ДПП-4, метформин и глимепирид (54%), и двойная комбинация, включающая глимепирид и метформин (35%). В ходе наблюдения не отмечено достоверных различий в эффективности лечения между группами, однако среднее число эпизодов симптоматических гипогликемий было достоверно выше в группе других комбинаций глимепирида. Более половины всех пациентов достигли индивидуального целевого уровня HbA1c. При этом комбинации глимепирида с метформином и/или ингибиторами ДПП-4 оказались эффективными и в отношении показателей гликемии натощак, и в отношении показателей постпрандиальной гликемии.

Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев тяжелой гипогликемии, а также существенного влияния терапии на массу тела. Ⓜ