



¹ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии

² Представительство
АО «Санофи-авентис
груп» (Франция),
медицинский отдел

Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа

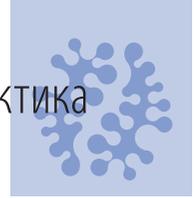
К. м. н. И.В. ГЛИНКИНА¹, А.В. КОРОЛЕВА², к. м. н. А.В. ЗИЛОВ¹

Введение. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются одними из наиболее широко используемых сахароснижающих препаратов при сахарном диабете (СД) 2 типа вследствие их эффективности и доступности. Комбинация ПСМ и метформина – наиболее эффективная комбинация из двух пероральных сахароснижающих препаратов. Препарат III поколения глимепирид показал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как в монотерапии, так и в комбинациях. Для получения дополнительных данных по его эффективности и безопасности в комбинации с метформином в условиях реальной клинической практики в России была проведена наблюдательная программа (регистр) с участием практикующих эндокринологов в различных регионах страны.

Методы. По решению лечащего врача глимепирид в качестве дополнительной терапии был назначен 279 пациентам с СД 2 типа, не достигшим компенсации на монотерапии метформином. Комбинированная терапия продолжалась 24 недели. Были собраны данные об уровне гликированного гемоглобина (HbA1c), тощаковой и постпрандиальной гликемии, индексу массы тела, суточным дозам глимепирида и метформина у пациентов, которые дали письменное информированное согласие.

Результаты. Через 24 недели терапии глимепиридом в качестве добавленного лекарственного препарата к метформину среднее изменение HbA1c составило -1,1% (с начального уровня 7,9%), тощаковой гликемии – -2,2 ммоль/л (с начального уровня 8,3 ммоль/л), постпрандиальной гликемии – -3,0 ммоль/л (с начального уровня 10,4 ммоль/л). Все изменения были статистически достоверны – $p < 0,001$. Начальная доза глимепирида у всех пациентов была 1 мг в день; в течение 24 недель средняя доза глимепирида достигла 2,7 мг в день (медиана – 2,0 мг). Доза метформина не менялась в течение всего периода лечения (медиана – 1000 мг). Средний индекс массы тела (ИМТ) до начала комбинированной терапии был 32,3 кг/м². В конце периода наблюдения он составил 31,8 кг/м², а среднее изменение – -0,4 кг/м². После 24 недель лечения 57% пациентов достигли уровня HbA1c ниже 7%. Во время проведения наблюдательной программы эпизодов тяжелой гипогликемии не отмечалось.

Выводы. Глимепирид в комбинации с метформином показал себя как эффективное и хорошо переносимое лечение у пациентов с СД 2 типа, не достигших компенсации на монотерапии метформином. Комбинированная терапия в течение 6 месяцев позволила снизить уровень HbA1c на -1,1% при очень небольшом числе эпизодов гипогликемии. При этом медиана дозы глимепирида составила 2 мг, а метформина – 1000 мг.



Введение

Хроническая гипергликемия является основным фактором развития микроваскулярных и нейропатических осложнений сахарного диабета (СД) и одной из причин макроваскулярных осложнений. Результаты Британского проспективного исследования по СД (UKPDS) и последующего 10-летнего наблюдения за пациентами подтвердили необходимость раннего достижения и поддержания оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования нейропатии, микро- и макроваскулярных осложнений СД, снижения общей смертности [1, 2].

Несмотря на появление большого числа новых сахароснижающих средств, комбинированная терапия классическими сахароснижающими препаратами – метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) – остается одной из наиболее широко применяемых в мире схем лечения и самой часто назначаемой в Российской Федерации: более 30% пациентов с СД 2 типа получают терапию метформином и ПСМ в виде свободной или фиксированной комбинации [3]. В настоящее время по результатам метаанализов комбинация метформина и ПСМ признана самой эффективной комбинацией двух пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [4, 5]. В недавно опубликованном метаанализе фармакоэкономической эффективности добавления различных ПССП к метформину было показано, что для большинства пациентов с СД 2 типа добавление ПСМ к метформину является оптимальной комбинацией для терапии 2-й линии с точки зрения соотношения «стоимость – эффективность» [6].

В конце 2011 г. был опубликован 5-й выпуск «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», четко определяющий роль комбинированной терапии в ведении пациентов с СД 2 типа. Назначение комбинированной терапии (в том

числе метформином и ПСМ) пациентам с СД 2 типа рекомендуется, если уровень HbA1c находится в диапазоне 7,6–9,0%, а также в случае неэффективности любой монотерапии в течение 6 месяцев после установления диагноза, которая определяется как снижение уровня HbA1c менее чем на 0,5% или недостижение индивидуальных целей лечения [7].

Глимепирид – ПСМ III поколения, который вошел в международную клиническую практику в 1995 г., а в практику российских эндокринологов – в 1999 г. Эффективность комбинации глимепирида и метформина была продемонстрирована в двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 372 пациента с СД 2 типа в возрасте 35–70 лет, у которых не удалось достичь целевого уровня HbA1c в результате терапии метформином в дозе 2550 мг/сут. Комбинированная терапия глимепиридом и метформином была более эффективна, чем монотерапия каждым препаратом по отдельности [8]. В течение 20 недель исследования снижение HbA1c составило в среднем 0,74%, снижение гликемии натощак – в среднем 2,4 ммоль/л, снижение постпрандиальной гликемии – в среднем 2,6 ммоль/л, тогда как в группах монотерапии метформином и глимепиридом эти показатели не изменились [8].

При анализе Флорентийского регистра было показано, что выживаемость пациентов с СД 2 типа, принимавших метформин в комбинации с глимепиридом, была выше, чем выживаемость пациентов, принимавших метформин с другими секретагогами инсулина: глибенкламидом, гликлазидом, репаглинидом [9].

В Российской Федерации в различных центрах также проводились клинические исследования глимепирида, подтвердившие его эффективность как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином или базальным инсулином. Кроме того, было показано снижение

частоты гипогликемических событий и улучшение качества жизни пациентов с СД 2 типа на фоне терапии глимепиридом [10, 11]. Однако результаты этих исследований не могут быть в полном объеме экстраполированы на всю российскую популяцию пациентов с СД 2 типа, поскольку каждое исследование проводилось в одном центре и включало небольшое количество пациентов. Это и послужило причиной проведения наблюдательной программы по применению комбинированной терапии глимепиридом и метформином у пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике в различных регионах Российской Федерации.

Основной целью наблюдательной программы была оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа, не достигших целевых уровней гликированного гемоглобина в результате монотерапии метформином, в повседневной клинической практике.

Материалы и методы исследования

Дизайн наблюдательной программы Открытая, нерандомизированная, многоцентровая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа проводилась в 25 городах Российской Федерации: Владивостоке, Волгограде, Губкинском, Екатеринбурге, Златоусте, Кемерове, Краснодаре, Красноярске, Иркутске, Москве, Набережных Челнах, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Омске, Павловском Посаде, Перми, Подольске, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Смоленске, Ставрополе, Тамбове, Уфе, Ярославле.

Критерии включения

В программе участвовали пациенты с СД 2 типа, соответствовавшие следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;

Эндокринология

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с СД 2 типа, включенных в наблюдательную программу

Показатель	Пациенты (n = 279)
Мужчины, n (%)	88 (31,5%)
Женщины, n (%)	191 (68,5%)
Возраст, лет (M ± σ)	57,3 ± 9,2
Длительность СД, лет (M ± σ)	9,7 ± 5,4
ИМТ, кг/м ² (M ± σ)	32,2 ± 4,4
ОТ, см (M ± σ)	98,2 ± 11,5
НbA1c, % (M ± σ)	7,9 ± 0,6
Гликемия натощак, ммоль/л (M ± σ)	8,3 ± 1,4
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л (M ± σ)	10,4 ± 2,0
Доза метформина, мг (Me, min – max)	1000 (500–2500)

- монотерапия метформином в максимально переносимых дозах в течение трех месяцев и более перед включением в программу;
- уровень НbA1c 7,0–8,5% в течение 1 месяца до включения в программу;
- необходимость добавления глимепирида к проводимой сахароснижающей терапии по мнению лечащего врача;
- подписание информированного согласия.
- СД 1 типа;
- терапия любыми сахароснижающими средствами, кроме метформина, в течение как минимум 12 недель до включения в программу;
- ИМТ > 40 кг/м²;
- предполагаемая повышенная чувствительность к глимепириду;
- беременные и кормящие женщины;
- любые клинически значимые органические или системные заболевания (в том числе диабетический кетоацидоз, гиперосмолярный синдром, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром диабетической стопы), которые не

Критерии исключения

В наблюдательную программу не включали пациентов, соответствовавших как минимум одному из критериев исключения:

позволяют правильно оценивать результаты терапии, в течение как минимум 6 месяцев до скрининга;

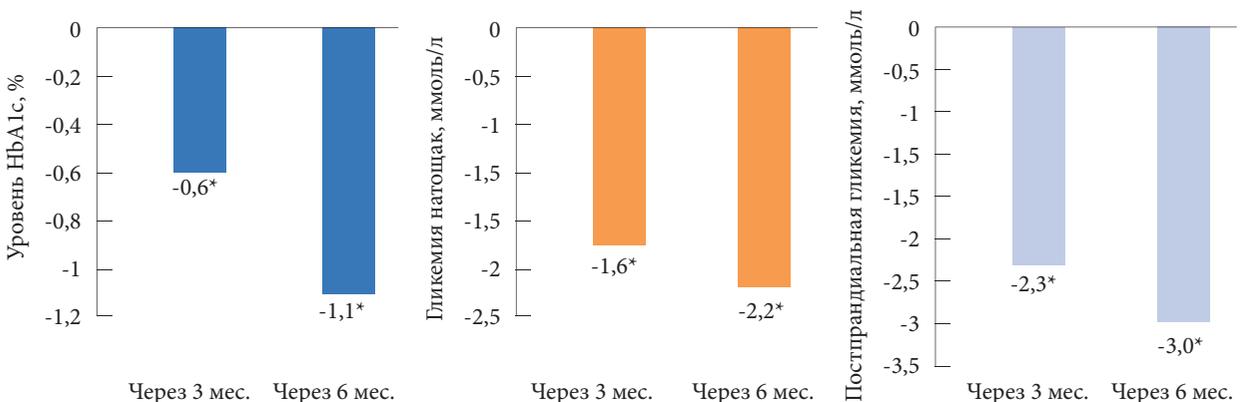
- планируемое оперативное вмешательство в течение последующих 6 месяцев после включения в программу.

Методы

После включения в исследование всем пациентам в дополнение к монотерапии метформином был назначен глимепирид в стартовой дозе 1 мг в сутки. Поскольку программа была наблюдательной, то в дальнейшем увеличение дозы глимепирида осуществлялось по решению врача. Доза метформина в течение исследования не менялась. Длительность наблюдения для каждого пациента составила 6 месяцев, в течение которых было проведено 3 визита: визит 1 (исходный визит) – включение в программу и начало комбинированной терапии метформином и глимепиридом, визит 2 – через 3 месяца и визит 3 – через 6 месяцев после включения в программу.

Для наблюдательной программы были созданы индивидуальные регистрационные карты, в которые вносили следующую информацию о пациентах:

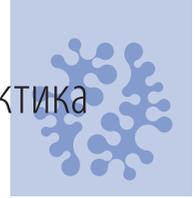
- пол, возраст, длительность заболевания;
- индекс массы тела (ИМТ);
- окружность талии (ОТ);



* p < 0,001 относительно исходного уровня

Рис. 1. Динамика уровней НbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2 типа через 3 и 6 месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом

эндокринология



- уровень гликированного гемоглобина (HbA1c);
- уровень гликемии натощак (ГКН) и уровень постпрандиальной гликемии (ППГ);
- гипогликемические события;
- нежелательные реакции;
- дозы метформина и глимепирида.

Гипогликемические события определялись по следующим критериям:

- бессимптомные гипогликемии – уровень гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии симптомов;
- симптоматические гипогликемии – события с типичными симптомами гипогликемии в сочетании с уровнем гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л;
- ночная симптоматическая гипогликемия – событие, произошедшее после засыпания и перед пробуждением (содержание глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л);
- тяжелая гипогликемия – гипогликемия с различной степенью нарушения сознания (вплоть до полного его отсутствия), для выведения из которой потребовалась помощь постороннего лица.

Статистический анализ

Для описания количественных переменных были использованы следующие статистические характеристики: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана, минимум – максимум. Для описания качественных переменных были использованы частоты и проценты. В зависимости от характера распределения внутригрупповые изменения оценивались при помощи парного t-теста или критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 279 пациентов с СД 2 типа, не достигшие целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$ в результате моно-

терапии метформин. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ эффективности

Средний уровень HbA1c у пациентов при включении в наблюдательную программу составлял 7,9%. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение среднего уровня HbA1c до 7,3% ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 6,9% ($p < 0,001$).

Средний уровень гликемии натощак при включении в наблюдательную программу составлял 8,3 ммоль/л. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение ее уровня до 6,8 ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 6,1 ммоль/л ($p < 0,001$).

Средний уровень постпрандиальной гликемии при включении в наблюдательную программу составлял 10,4 ммоль/л. Через 3 месяца после добавления глимепирида к метформину отмечено статистически значимое снижение уровня до 8,0 ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 месяцев – до 7,3 ммоль/л ($p < 0,001$).

Средняя динамика уровней HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД

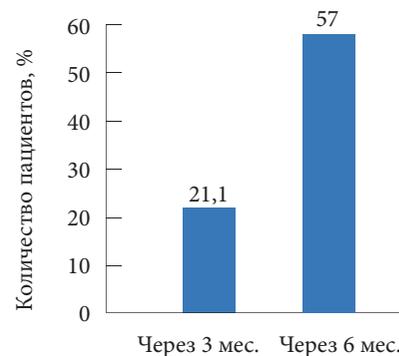


Рис. 2. Доля пациентов с уровнем HbA1c $< 7,0\%$ через 3 и 6 месяцев после начала комбинированной терапии метформин и глимепиридом

2 типа в течение наблюдательной программы приведена на рисунке 1. Вместе с тем клиническое значение имеет не только снижение уровня, но и достижение пациентами целевого значения этого параметра. Через 3 месяца после добавления к терапии метформин глимепирида 21,1% (59 из 279) пациентов достиг целевого уровня HbA1c $< 7\%$. Через 6 месяцев после включения в наблюдательную программу доля таких пациентов увеличилась до 57% (159 из 279 пациентов) (рис. 2).

Анализ изменения индекса массы тела в течение исследования

При включении в наблюдательную программу средний ИМТ паци-

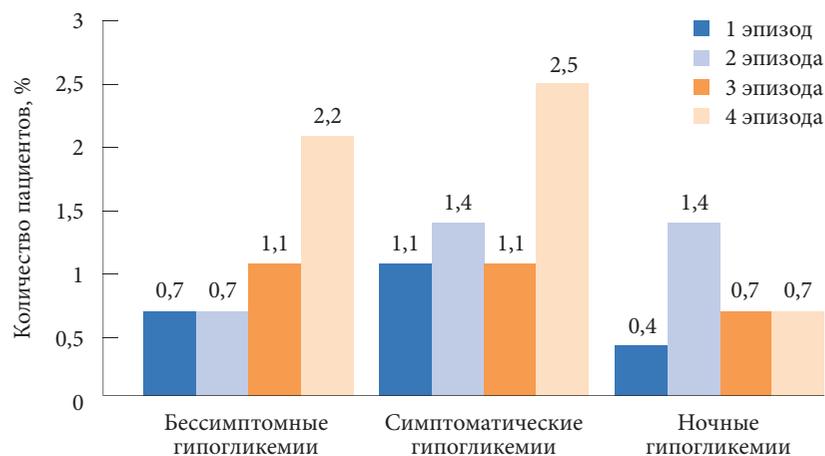


Рис. 3. Доля пациентов, испытавших гипогликемические эпизоды в течение 3 месяцев после начала комбинированной терапии метформин и глимепиридом, %

Эндокринология

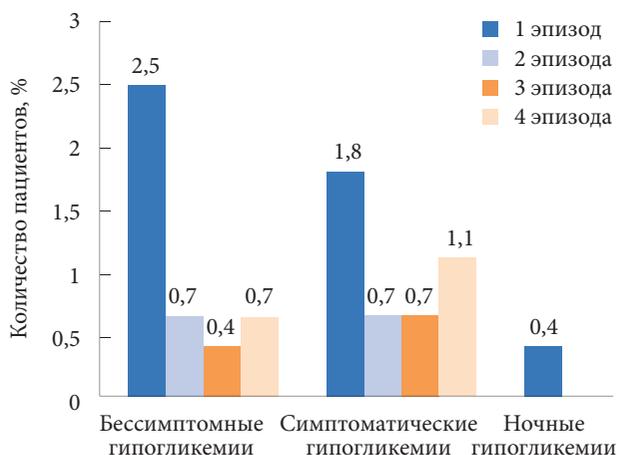


Рис. 4. Доля пациентов, испытывавших гипогликемические эпизоды в течение 4–6 месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом, %

ентов составлял 32,3 кг/м². Через 6 месяцев после добавления к метформину глимепирида отмечено статистически значимое снижение ИМТ до 31,8 кг/м² ($p < 0,001$). Таким образом, за 6 месяцев наблюдательной программы снижение ИМТ составило в среднем 0,4 кг/м².

Анализ безопасности

За 6 месяцев наблюдательной программы было зарегистрировано небольшое число гипогликемических событий. В течение трех месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом доля пациентов, сообщивших о бессимптомных гипогликемиях, составила 4,7%, доля пациентов, испытывавших симптоматические гипогликемии, – 4,3%, доля пациентов, зарегистрировавших ночные гипогликемии, составила 3,2% (рис. 3). В течение последующих 4–6-го месяцев после начала комбинированной терапии метформином и глимепиридом (между визитами 2 и 3) доля пациентов, сообщивших о бессимптомных гипогликемиях, составила 4,3%, доля пациентов, испытывавших симптоматические гипогликемии, – 6,1%, доля пациентов, зарегистрировавших ночные гипогликемии, – 0,4% (рис. 4).

В течение всего времени исследования случаев тяжелой гипогликемии, а также нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение результатов

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что свободная комбинация метформина и глимепирида эффективна в лечении СД 2 типа. Следует особо отметить средние дозы препаратов – медиана метформина составила 1000 мг в течение всего времени лечения, а глимепирида – 2 мг. За 24 недели терапии получено статистически значимое снижение HbA1c на 1,1% (при исходном уровне 7,9%), что позволило к концу наблюдения достичь более чем у половины пациентов уровня HbA1c < 7,0%. Важным показателем эффективности терапии является динамика массы тела. В уже упомянутых крупномасштабных исследованиях конца XX – начала XXI вв. [1, 2, 4, 12] интенсивная терапия СД 2 типа сопровождалась прибавкой веса у многих пациентов. Вместе с этим постепенная оптимизация и интенсификация терапии во многих случаях может проходить и без прибавки массы тела [13], что и было подтверждено в настоящей работе. За 24 недели терапии показано статистически значимое снижение ИМТ на 0,4 кг/м². Важной клинической составляющей настоящего исследования явилось крайне низкое число гипогликемических эпизодов, зарегистрированных за время наблюдения. Хорошо известно, что гипогликемии являются не только барьером в достижении нормогликемии, но и ассоциированы с повышенной летальностью и сосудистыми катастрофами у больных СД 2 типа [12, 14, 15]. За 24 недели терапии метформином и глимепиридом более 93% пациентов не испытывали гипогликемию при достижении целевых значений HbA1c более чем у половины больных. Особенностью настоящей работы является участие многочисленных медицинских учреждений из

различных регионов РФ. Таким образом, мы получили репрезентативную выборку пациентов разного возраста и длительности СД 2 типа. Использование свободной комбинации метформина и глимепирида позволило быстро (за 3 и 6 месяцев) достичь хороших клинических результатов у пациентов с СД 2 типа при сохранении высокой безопасности терапии. При анализе результатов не отмечается принципиальных различий в эффективности указанной схемы или алгоритмах интенсификации лечения в зависимости от региона РФ. В заключение отметим, что в настоящей работе в условиях реальной клинической практики в очередной раз подтверждена обоснованность и правомерность стратегии более раннего включения в схему терапии второго лекарственного препарата при неэффективности монотерапии метформином в средних терапевтических дозах. В этой связи своевременное использование фиксированной комбинации метформина и глимепирида (Амарил М) представляется обоснованным и целесообразным при лечении пациентов с СД 2 типа.

Выводы

- Добавление глимепирида к монотерапии метформином в средней терапевтической дозе позволяет эффективно снижать уровень как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии при СД 2 типа.
- Частота гипогликемических эпизодов на фоне достижения нормогликемии при применении свободной комбинации метформина и глимепирида в течение 24 недель исследования была низкой.
- Лечение с использованием свободной комбинации глимепирида и метформина не сопровождается повышением ИМТ при улучшении гликемического контроля. Нами выявлено статистически значимое снижение массы тела при применении глимепирида и метформина в средних терапевтических дозах. 🌐