

РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: УРОКИ VERIFY И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА НА ПРИМЕРЕ ДАННЫХ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.В. Мисникова*, Ю.А. Ковалева, В.А. Губкина

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) неуклонно возрастает не только среди пожилых, но и в молодом возрасте. СД2 предшествует достаточно длительный период значительных изменений метаболизма с развитием инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Для снижения распространенности осложнений необходимо лечение, воздействующее на несколько патогенетических звеньев заболевания. Монаотерапия метформином в дебюте СД2 часто является недостаточной. Исследование VERIFY продемонстрировало преимущество раннего назначения комбинации вилдаглиптина и метформина в отношении времени удержания гликемического контроля в сравнении с поэтапной интенсификацией метформина вилдаглиптином у пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ. На основании данных регистра СД Московской области оценить текущую ситуацию по частоте осложнений СД2 и структуре назначения различных сахароснижающих препаратов. На клинических примерах продемонстрировать преимущества ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с небольшой длительностью СД2.

МЕТОДЫ. Для анализа использованы данные регистра СД Московской области, являющегося частью Федерального регистра Российской Федерации. Структура причин смерти пациентов с СД2 оценена по данным о 6096 пациентах с СД2, умерших в 2019 г. Структура сахароснижающей терапии проанализирована по данным о 226 327 пациентах с СД2 (за 2020 г.), а также отдельно по 14 379 пациентам с впервые выявленным СД2 в 2019 г. Клинические примеры описаны на основании данных по двум пациентам с СД2, имеющих в базе регистра СД МО и амбулаторных картах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов, заболевших СД2 до 40 лет, распространенность тяжелых стадий осложнений выше, чем в общей популяции пациентов с СД2: распространенность слепоты больше в 5,9 раза, терминальной стадии хронической почечной недостаточности — в 2,9 раза, ампутаций нижних конечностей — в 6,4 раза. При назначении препаратов неинсулинового ряда (ПНИР) чаще используется терапия одним препаратом, в большинстве случаев метформином. При двойной комбинации ПНИР в 96,22% используется метформин. В структуре ПНИР при впервые выявленном СД2 комбинированная терапия применяется реже, чем в целом у пациентов с СД2. Из препаратов группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 наиболее часто назначается вилдаглиптин — в 46,25% (в том числе в виде фиксированной комбинации с метформином — в 12,22%). Клинические примеры демонстрируют быстрый клинический эффект — снижение HbA_{1c} до целевого уровня за 6 мес, отсутствие гипогликемий, других нежелательных побочных явлений, положительную динамику веса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достаточно большой процент пациентов с СД2 находятся на монотерапии ПНИР. Назначение комбинации метформина и вилдаглиптина пациентам при установлении диагноза СД2 позволяет добиться более длительного поддержания гликемического контроля без повышения риска гипогликемии и набора массы тела

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; структура сахароснижающей терапии; ингибиторы DPP-4; ранняя комбинированная терапия.

EARLY INTENSIFICATION OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY: VERIFY LESSONS AND REAL CLINICAL PRACTICE ON THE EXAMPLE OF THE MOSCOW REGION DIABETES REGISTER DATA

© Inna V. Misnikova*, Yulia A. Kovaleva, Valeria A. Gubkina

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

BACKGROUND: The prevalence of T2DM is steadily increasing not only among the elderly, but also at a young age. T2DM is preceded by a long period of significant metabolic changes with the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. To reduce the prevalence of complications, treatment is needed which affects several pathophysiological mechanisms underlying the disease. Monotherapy with metformin at the onset of T2DM is often insufficient. The VERIFY study demonstrated the advantage of early administration of a combination of vildagliptin and metformin in relation to the glycemic durability compared to the sequential intensification of metformin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes.

AIMS: To assess the current situation in terms of the incidence of T2DM complications and the structure of the prescribing glucose lowering drugs based on the data from the Diabetes Register (DR) of the Moscow Region. To demonstrate the advantages of early combination therapy in patients with newly diagnosed T2DM using clinical cases.

MATERIALS AND METHODS: The data from the DR of the Moscow region, which is part of the National Diabetes Register of the Russian Federation, were used for the analysis. The data of 6,096 patients with T2DM who died in 2019 were evaluated for building the structure of the causes of death of patients with T2DM. The pattern of glucose-lowering therapy was analyzed based on data of 226,327 patients with T2DM (for 2020), as well as separately of 14,379 patients with newly diagnosed T2DM in 2019. Clinical cases are described based on the data of two patients with T2DM, available in the DR database and outpatient records.

RESULTS: In patients with young onset T2DM (<40 years), the prevalence of severe complications is higher than in the general population of patients with T2DM: blindness is in 5.9 times, end-stage chronic renal failure in 2.9 times, lower limb amputations in 6.4 times more. When prescribing glucose lowering drugs, monotherapy is prevalent, mostly metformin. In double combination, metformin is used in 96.22% of cases. In the structure of glucose lowering drugs, with newly diagnosed T2DM, combination therapy is used less frequently than in patients with T2DM in general. Of the drugs of the IDP-4 group, vildagliptin is most often prescribed — 46.25% (including of a fixed combination with metformin — 12.22%). Clinical cases reflect a rapid clinical outcome: a decrease in HbA_{1c} to the target in 6 months, the absence of hypoglycemia or other side effects, and positive weight dynamics.

CONCLUSIONS: A fairly large proportion of patients with T2DM are on monotherapy with glucose lowering drugs. Early prescription of the combination of metformin plus vildagliptin provides a longer maintenance of glycemic control without increasing the risk of hypoglycemia and weight gain for patients with newly diagnosed T2DM.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; the structure of glucose-lowering therapy, DPP-4 inhibitors, early combination therapy.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) признан серьезным социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно возрастает не только среди пожилых, но и в молодом возрасте. СД2 предшествует достаточно длительный период значительных изменений метаболизма с развитием инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Уже на стадии ранних нарушений углеводного обмена неуклонно прогрессируют дисфункция в секреции инсулина и снижение объема функционирующих β -клеток. При развитии СД2 процесс прогрессирования метаболических нарушений ускоряется, усугубляется дисфункция β -клеток, увеличивается эндогенная продукция глюкозы в постпрандиальном периоде [1].

Постепенно хроническая гипергликемия приводит к развитию кардиоренального метаболического синдрома [2], риск которого многократно увеличивается при СД2. В настоящее время многие пациенты с СД2 имеют не только хроническую гипергликемию, но и страдают кардиоренальными или метаболическими осложнениями [3]. Во многом это связано с принятым в настоящее время поэтапным подходом в назначении сахароснижающих препаратов. Для снижения распространенности кардиоренального синдрома при СД2 принципиальное значение имеют раннее выявление СД2 и активная тактика лечения, начиная с момента установления диагноза, направленная на предотвращение прогрессирования метаболических нарушений. Ранний, эффективный и устойчивый контроль уровня глюкозы в крови позволяет отсрочить начало и снизить тяжесть микрососудистых и неврологических осложнений СД2 и помогает уменьшить риск макрососудистых осложнений [4, 5], так как это во многом определяет прогноз развития поздних осложнений СД.

Монотерапия метформином в дебюте СД2 в большинстве случаев не может рассматриваться как достаточная, так как на этой стадии уже имеются значительные изменения, требующие одновременного воздействия на несколько патогенетических звеньев развития СД2. Еще исследование UKPDS показало, что при старте лечения СД2 с любого варианта монотерапии, несмотря на достигнутый гликемический контроль в первый год терапии, в дальнейшем отмечалось нарастание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6].

Поэтому метформин должен назначаться как можно раньше, на стадии ранних нарушений углеводного обмена, а при развитии СД2 следует применять более эффективные схемы сахароснижающей терапии, направленные на длительное поддержание хорошего гликемического контроля и замедление прогрессирования СД2. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) снижают гипергликемию, стимулируя секрецию инсулина и подавляя синтез глюкагона в постпрандиальном периоде. ИДПП-4 могут помочь сохранить функцию β -клеток поджелудочной железы. Исследования последних лет показывают, что на начальных стадиях СД2 дисфункция β -клеток обратима [7]. Данные метаанализа Xiafei Lu демонстрируют, что ИДПП-4 в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами значительно улучшают функцию β -клеток, что подтверждается повышением НОМА-В индекса [8]. Терапия вилдаглиптином, высокоселективным ИДПП-4, приводит к значительным улучшениям в показателях функции β -клеток как натощак, так и после приема пищи у пациентов с СД2 [9].

В Алгоритмах лечения СД 2019 г. показанием для комбинированной терапии в дебюте СД2 является уровень HbA_{1c}, превышающий целевой на 1–2,5%. Но при старте монотерапии метформином рекомендо-

вано не позже чем через 6 мес назначение комбинации сахароснижающих препаратов, если HbA_{1c} снизился менее чем на 0,5% и не достигнута индивидуальная цель по HbA_{1c} [10, 11]. В Консенсусе ADA/EASD (редакция 2020 г.) отмечено, что у ряда пациентов старт с комбинации сахароснижающих препаратов может иметь преимущество, что подтвердило исследование VERIFY (*Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes*) [11]. Исходная комбинация вилдаглиптина и метформина продемонстрировала превосходство в отношении времени удержания гликемического контроля на терапии в сравнении с поэтапной интенсификацией метформина вилдаглиптином. В исследовании VERIFY был включен 2001 пациент в возрасте 18–70 лет с СД2, диагностированным в течение 2 лет, уровнем HbA_{1c} 6,5–7,5% [12]. После 3-недельного вводного периода титрации метформина до 1000 мг 2 раза в сутки пациенты были распределены в группы ранней комбинированной терапии (вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки и метформин по 1000 мг 2 раза в сутки) или поэтапной интенсификации монотерапии метформином. Необходимость интенсификации терапии путем добавления новых лекарственных препаратов может рассматриваться как маркер прогрессирования заболевания. В исследовании VERIFY первичной конечной точкой являлось время с момента рандомизации до неудачи стартовой терапии. Потеря гликемического контроля определялась по двум значениям $HbA_{1c} > 7\%$, отмеченным на двух последовательных визитах с интервалом 13 нед. Первый эпизод потери гликемического контроля мог быть отмечен не ранее чем через 6 мес от рандомизации. Переход на инсулин по совместному решению врача и пациента считался 2-й неудачей достижения гликемического контроля, которая оценивалась не ранее чем через 12 мес от рандомизации. Четыре вторичные конечные точки включали динамику уровня HbA_{1c} от начала до конца второго периода.

Длительность наблюдения составила пять лет. Раннее начало комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином обеспечивало устойчивое долгосрочное улучшение контроля гликемии в сравнении с поэтапной интенсификацией монотерапии метформином у данной категории больных, причем разница составила 2 года в пользу раннего назначения комбинации. В группе поэтапной интенсификации стартовой монотерапии метформином по завершении исследования у 62,1% пациентов была отмечена потеря контроля, а в группе ранней комбинированной терапии – лишь у 43,6%. В группе ранней комбинированной терапии по сравнению с группой поэтапной интенсификации терапии метформином было достоверное снижение на 49% относительного риска наступления неудачи терапии. В группе ранней комбинированной терапии по сравнению с группой поэтапной интенсификации на 26% был ниже относительный риск наступления 2-й неудачи терапии [12].

Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином приводила к улучшению функции β -клеток по сравнению с монотерапией на старте [13].

Применение ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с впер-

вые выявленным СД2 ведет к значимому и стабильному длительному улучшению отдаленных показателей гликемического контроля в сравнении со стандартной поэтапной стратегией назначения монотерапии метформином с возможностью последующей интенсификации.

Учитывая необходимость активного внедрения современных алгоритмов лечения СД2 в рутинную клиническую практику, представляется важным проведение анализа структуры терапии пациентов с СД2. В статье на основании данных регистра СД Московской области представлена частота назначения различных сахароснижающих препаратов как в виде монотерапии, так и в комбинации в целом и при впервые выявленном СД2. Для оценки преимуществ ранней комбинированной терапии приведены клинические примеры применения сахароснижающих препаратов у пациентов с небольшой длительностью СД2 как в виде комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и в виде монотерапии метформином.

ЦЕЛЬ

На основании данных регистра СД Московской области оценить текущую ситуацию по частоте осложнений СД2 и структуре назначения различных сахароснижающих препаратов. На клинических примерах продемонстрировать преимущества ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с небольшой длительностью СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование. Для анализа использованы данные регистра СД Московской области, являющегося частью Федерального регистра Российской Федерации.

Структура причин смерти пациентов с СД2 оценена на основании данных о 6096 пациентах с СД2, умерших в 2019 г.

Структура сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 проанализирована на основании данных 226 327 пациентов с СД2 (за 2020 г.), а также отдельно – 14 379 пациентов с впервые выявленным (за 2019 г.) СД2.

Клинические примеры описаны на основании данных по двум пациентам с СД2, имеющихся в базе регистра СД Московской области и амбулаторных картах.

Условия проведения

Информация о пациентах, собранная в регистре, поступает от врачей-эндокринологов из различных лечебных учреждений Московской области, в которых эти пациенты наблюдаются. Использовались данные, включающие сведения о возрасте пациентов, получаемом лечении, микрососудистых осложнениях, причинах смерти (среди умерших).

Анализ в подгруппах

Рассмотрены причины смерти, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Выборки сформированы в зависимости от пола и возрастной группы.

Доля больных, имеющих микрососудистые осложнения и нейропатию, рассчитана по отношению к общему числу больных СД2.

Структура назначений препаратов неинсулинового ряда (ПНИР) была оценена в целом в процентном отношении к общему числу больных СД. Определено процентное соотношение назначений препаратов в виде монотерапии, двойной и тройной терапии. Проведен анализ структуры назначений ПНИР у пациентов в первый год после установления диагноза СД2.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен локальным независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №3 от 06 марта 2018 г.) и получил положительное решение.

Статистический анализ

Выборки созданы с помощью компьютерной программы Регистр СД, разработанной компанией Aston Consulting. Расчет выполняли в программе Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Объектами исследования являлись данные регистра СД МО за 2019–2020 гг.

Основные результаты исследования

Большой вклад в инвалидизацию и смертность вносят микрососудистые осложнения СД и диабетическая нейропатия. Диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия регистрируются у больных СД2 практически с одинаковой частотой — около 11% (табл. 1). Диабетическая нейропатия диагностируется в 17,9%.

У пациентов, заболевших СД2 до 40 лет, распространенность тяжелых стадий осложнений гораздо выше, чем в общей популяции пациентов с СД2 (рис. 1). Так, у пациентов, заболевших до 40 лет, по сравнению с общей популяцией пациентов распространенность слепоты больше в 5,9 раза, терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) — в 2,9 раза, а ампутаций нижних конечностей — в 6,4 раза.

Таблица 1. Распространенность микрососудистых осложнений и нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Осложнения	Стадия осложнений	Распространенность	
		N	%
Диабетическая ретинопатия	Непролиферативная	19 562	8,23
	Препролиферативная	4956	2,08
	Пропролиферативная	1887	0,79
	Слепота	358	0,15
Диабетическая нефропатия	C1	561	0,24
	C2	14 647	6,16
	C3a	8593	3,61
	C3b	2768	1,16
	C4	580	0,24
	C5	822	0,35
Диабетическая нейропатия	Дистальная	39 740	16,71
	Автономная	2827	1,19

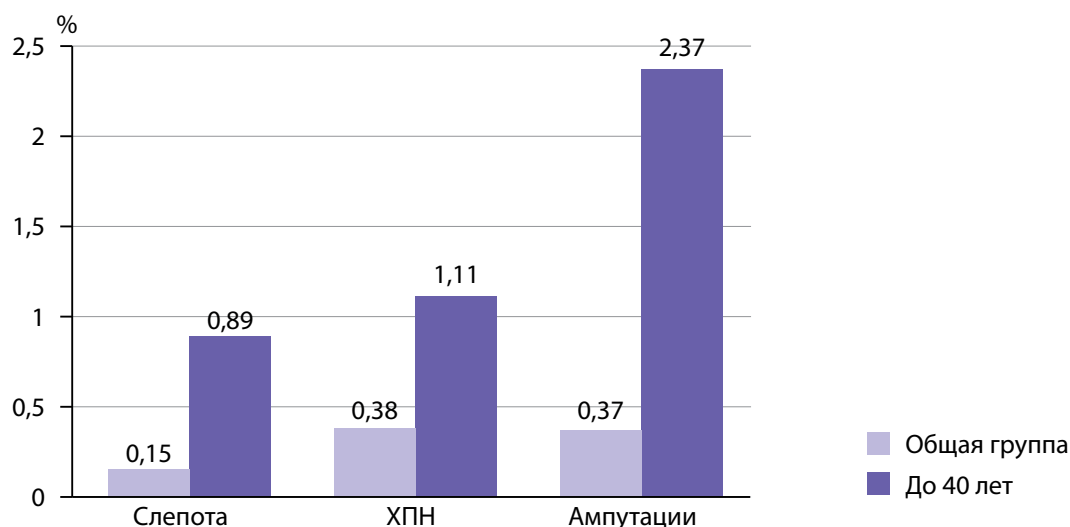


Рисунок 1. Поздние осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа, заболевших в возрасте до 40 лет, в сравнении с общей группой больных сахарным диабетом 2 типа (%).

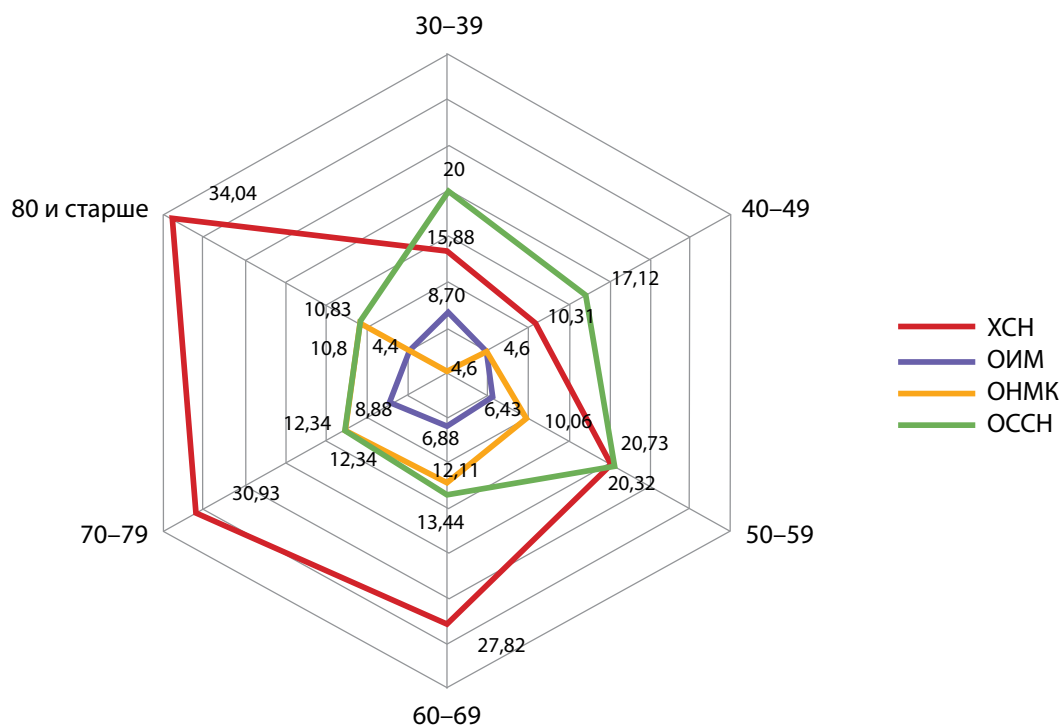


Рисунок 2. Основные причины смерти при сахарном диабете 2 типа в зависимости от возраста (шесть осей на диаграмме соответствуют различным возрастным группам в годах, пересечение фигуры на оси соответствует проценту встречаемости показателя в соответствующей возрастной группе). ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОССН — острые сердечно-сосудистые нарушения.

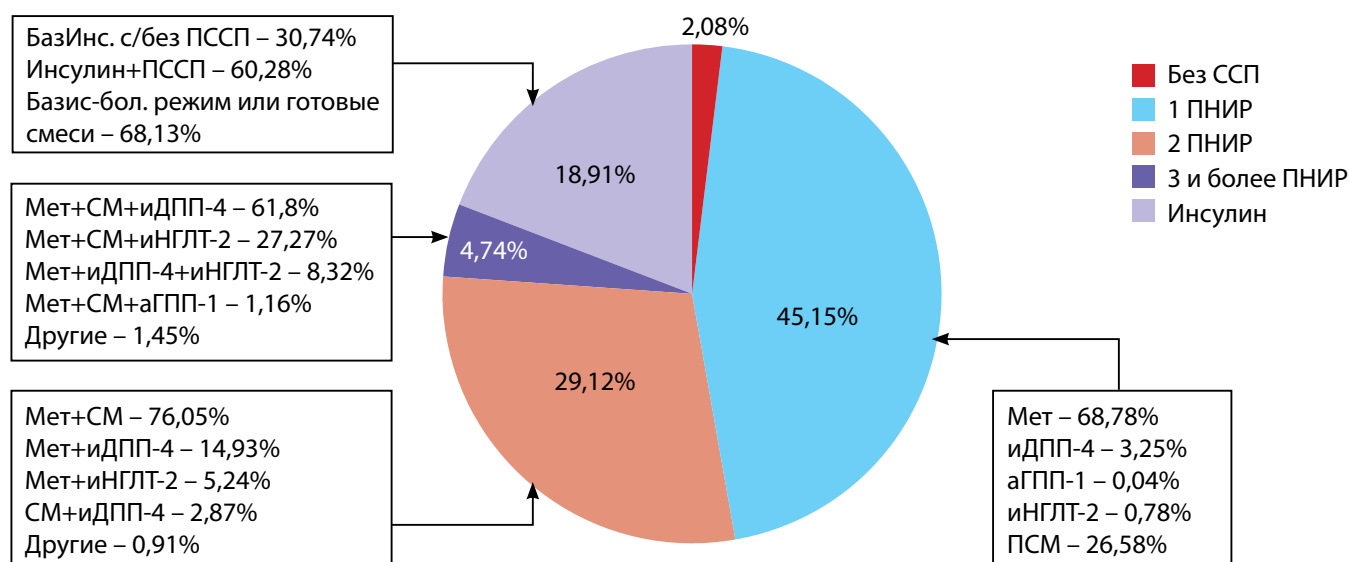


Рисунок 3. Структура сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа в 2020 г. (%). ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; СМ — сульфонилмочевина; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2; аГПП-1 — аналоги глюкагоноподобного пептида 1; ПНИР — препараты неинсулинового ряда.

В структуре причин смерти лидирует хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 30,07%, острые сердечно-сосудистые нарушения (ОССН) — 12,86%, нарушение мозгового кровообращения (НМК) — 11,58%. На долю острого инфаркта миокарда (ОИМ) приходится 5,66% причин смерти (рис. 2). У мужчин и женщин структура причин смерти сопоставима, при этом у женщин несколько чаще в сравнении с мужчинами причиной смерти является ХСН и реже — другие ССЗ.

Есть определенные различия в структуре причин смерти в зависимости от возраста. В группе больных СД2 до 60 лет причиной смерти чаще всего являются ОССН,

в более старшей возрастной группе — ХСН, которая наиболее часто является причиной смерти в возрасте 80 и более лет (рис. 2).

В структуре медикаментозной сахароснижающей терапии СД2 в 2020 г. преобладает доля назначений ПНИР — 79,01% (рис. 3), инсулинотерапия как в сочетании с ПНИР, так и без них используется менее чем в 19%. Доля пациентов, не использующих медикаментозную сахароснижающую терапию, составляет 2,08%.

В общей структуре назначений ПНИР лидирует метформин, на 2-м месте — препараты сульфонилмочевины (СМ), далее — иДПП-4 (табл. 2).

Таблица 2. Назначение препаратов неинсулинового ряда.

Тип препарата	Число пациентов	%
Метформин	158 681	70,11
СМ	118 872	52,52
идПП-4	25 638	11,33
иНГЛТ-2	12 605	5,57
Фиксированные комбинации СМ/метформин	10 309	4,55
Фиксированные комбинации идПП4 /метформин	5475	2,42
Глиниды	1688	0,75
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	827	0,37
Фиксированные комбинации иНГЛТ-2/метформин	113	0,05
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	33	0,02
Тиазолидиндионы	31	0,01

Таблица 3. Распределение больных по возрастным группам в зависимости от схемы препаратов неинсулинового ряда, назначенной в дебюте сахарного диабета 2 типа.

Возраст	Количество ПНИР							
	1 ПНИР		2 ПНИР		3 ПНИР		Всего	
	n	%	n	%	N	%	N	%
≤60 лет	3551	57,1	2274	36,6	390	6,3	6215	100
>60 лет	5429	67,3	2377	29,4	269	3,3	8075	100

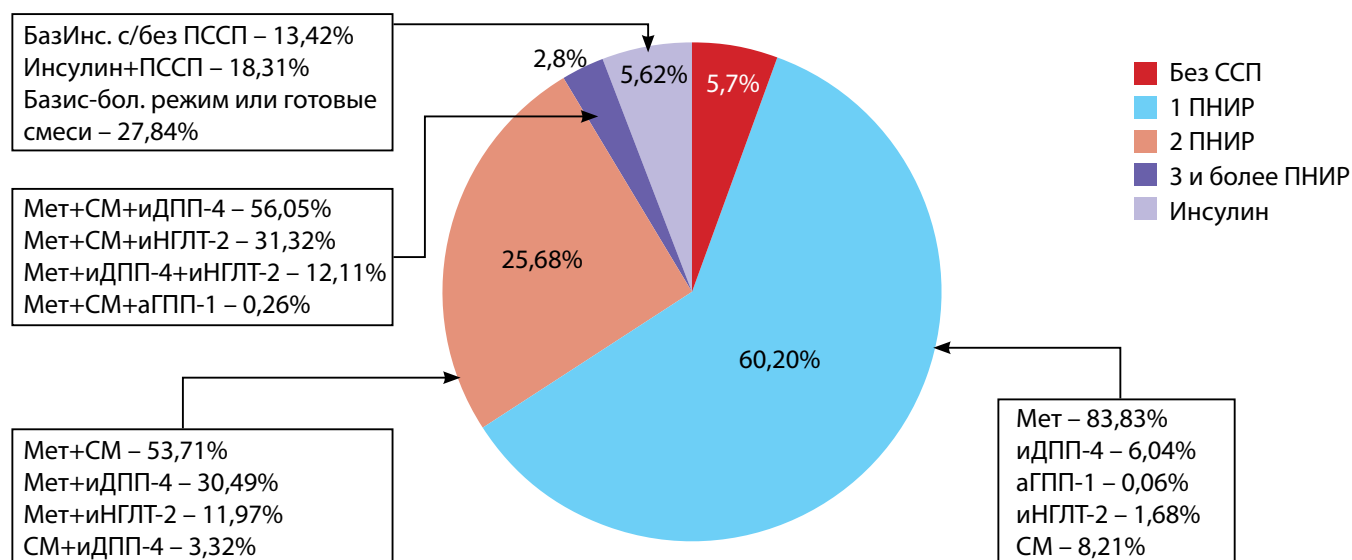


Рисунок 4. Структура сахароснижающей терапии впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в 2019 г. (%). ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; СМ — сульфонилмочевина; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2; аГПП-1 — аналоги глюкагоноподобного пептида 1; ПНИР — препараты неинсулинового ряда

При назначении ПНИР чаще используется терапия одним препаратом, в большинстве случаев метформин. Препараты СМ в виде монотерапии назначаются все еще в достаточно большом проценте случаев (26,58%), идПП-4 — в 3,25% случаев. При двойной комбинации ПНИР в 96,22% используется метформин. Наиболее часто он применяется в сочетании с СМ и идПП-4, реже — с иНГЛТ-2. Менее чем в 5% случаев используется комбинация трех и более ПНИР. Из тройных комбинаций чаще всего используется сочетание препаратов метформина, СМ, идПП-4.

В структуре ПНИР при впервые выявленном СД2 комбинированная терапия применяется реже, чем в целом

у пациентов с СД2 (рис. 4). При этом более активно назначаются препараты идПП-4. При использовании комбинации отмечается более активное назначение метформина и идПП-4 (30,49% — в группе больных с впервые выявленным СД2 и 14,93% — в общей группе больных СД2). В тройной комбинации ПНИР наиболее часто назначается комбинация метформина, препаратов СМ, идПП-4 (56,05%).

Пациенты в возрасте 60 лет и младше почти в 2 раза чаще получают тройную комбинацию различных ПНИР, чем в более старшей возрастной группе, процент назначения двойных комбинаций в более молодом возрасте также несколько выше (табл. 3). Тем не менее

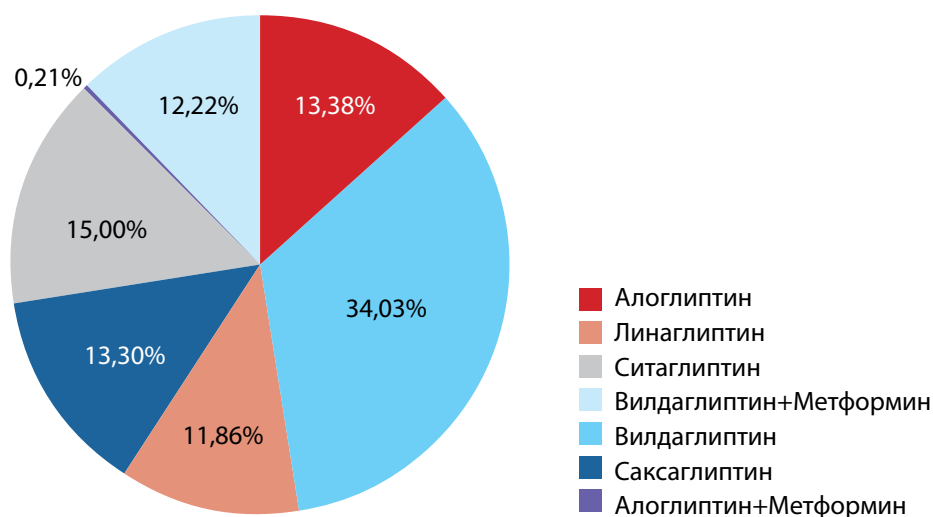


Рисунок 5. Структура препаратов в группе ингибиторов дипептидилпептидазы-4, 2020 г. (%).

монотерапия составляет более 50% назначений в сравнении с другими схемами вне зависимости от возрастной группы, представляется неоправданным в свете современных рекомендаций по раннему назначению комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2.

Из препаратов группы ИДПП-4 наиболее часто назначается вилдаглиптин — в 46,25% (в том числе в виде фиксированной комбинации с метформином — в 12,22%) (рис. 5).

Далее на конкретных клинических примерах рассмотрены преимущества раннего назначения комбинации вилдаглиптина и метформина при впервые выявленном СД2.

Описание клинических случаев.

1. Пациентка Б. (46 лет).

Диагноз СД установлен в январе 2014 г. в возрасте 40 лет, когда направлена терапевтом к эндокринологу по месту жительства в связи с повышением уровня глюкозы в биохимическом анализе крови (7,1 ммоль/л). При повторном исследовании крови: глюкоза плазмы натощак — 7,4 ммоль/л, HbA_{1c} — 7,3%, общий холестерин — 7,2 ммоль/л. Пациентка была очень обеспокоена повышением гликемии, имела в семье пример тяжелого течения диабета у отца.

Данные физикального обследования в 2014 г.

Рост 154 см, вес 74,0 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 31,2 кг/м². Распределение подкожножировой клетчатки

с преимущественным отложением на животе. Ритм сердечных сокращений правильный. Тоны сердца ясные. ЧСС 80 в 1 мин. АД 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступала из-под края реберной дуги. Дизурических явлений не было.

Установлен диагноз: СД2. Целевой уровень HbA_{1c} менее 6,5%. Ожирение 1-й степени, алиментарно-конституционального генеза. Дислипидемия. Артериальная гипертензия 1-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение: 01.02.2014 рекомендована диета с ограничением простых углеводов и животных жиров, назначена комбинированная терапия: вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день и метформин 850 мг 2 раза в день. На фоне проводимого лечения гликемия в 2014 г. была 6,2–6,7 ммоль/л натощак и до 8,5 ммоль/л через 2 ч после еды, HbA_{1c} — 6,4%, АД — 130–140/75–80 мм рт.ст., общий холестерин снизился до 4,8 ммоль/л. В 2015 г. пациентка переведена на фиксированную комбинацию вилдаглиптин/метформин 50/850 по 1 таблетке 2 раза в день, продолжала принимать антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприл по 5 мг 2 р/д), β -блокаторы (бисопролол 5 мг 1 р/д), статины (аторвастатин 20 мг/сут). Динамическое наблюдение за весом, биохимическими анализами, HbA_{1c} больной подтвердило адекватность подобранной терапии (табл. 4). На фоне проводимой терапии побочных явлений не было, пациентка была удовлетворена результатами лечения.

Таблица 4. Показатели, отражающие состояние пациентки в динамике.

Год наблюдения	Вес, кг	ИМТ, кг/м ²	HbA_{1c} , %	Креатинин, мкмоль/л	Холестерин, ммоль/л
2015	73,3	30,9	6,4	76,0	4,8
2016	72,0	30,4	6,3	75,0	4,6
2017	72,4	30,5	6,4	76,0	4,5
2018	72,0	30,4	6,5	67,0	4,5
2019	71,5	30,1	6,3	77,0	4,4
2020	71,0	29,9	6,5	77,4	4,3

Обсуждение клинического случая. Диагноз СД был выявлен у пациентки в молодом возрасте, что увеличивает риск развития поздних осложнений СД в сравнении с лицами среднего и старшего возраста и в дальнейшем ведет к сокращению продолжительности жизни. К моменту диагностики СД2 функциональный резерв β -клеток истощен уже на 50%, поэтому требуется назначение терапии, способной не только быстро достичь целевых значений гликемии и стойко поддерживать гликемический контроль, но и затормозить прогрессирование СД2 [14]. Назначенная терапия не должна вызывать прибавку массы тела, так как у пациентки ожирение 1-й степени. Этим условиям отвечала комбинация метформина с вилдаглиптином, которая в исследовании VERIFY доказала преимущества в качестве ранней комбинированной терапии по сравнению с традиционным пошаговым подходом [12]. Хотя в исследовании VERIFY использовалась комбинация двух препаратов, назначение вилдаглиптина с метформином в качестве фиксированной комбинации в препарате Галвус Мет® удобно для пациентов и повышает приверженность терапии [15].

2. Пациент Ю. (42 года).

Диагноз СД2 установлен в феврале 2013 г. в возрасте 35 лет. Обратился к эндокринологу по месту жительства, когда проходил медкомиссию при устройстве на работу. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлена гликемия 6,8 ммоль/л. Проведен оральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г глюкозы. В капиллярной крови глюкоза натощак 6,5 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой гликемия 11,4 ммоль/л, HbA_{1c} 7,4%. Полученные данные свидетельствовали о наличии СД2.

Данные физикального обследования в 2013 г. Рост 174 см, вес 100 кг. ИМТ 33,1 кг/м². Распределение подкожножировой клетчатки с преимущественным отложением на животе. Ритм сердечных сокращений правильный. Тоны сердца ясные. ЧСС 82 в 1 мин. АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Диагноз: СД2. Целевой уровень HbA_{1c} менее 6,5%. Ожирение 1-й степени, алиментарно-конституционального генеза. Артериальная гипертензия 1-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение: 01.02.2013 г. назначена диета с ограничением простых углеводов и животных жиров, вилдаглиптин/метформин 50/500 мг 2 раза в день. На фоне проводимой терапии гликемия была в пределах 6,0 ммоль/л натощак и 7,5–8 ммоль/л через 2 ч после еды. Проводилось обучение пациента особенностям питания при СД2 т. За 6 мес HbA_{1c} снизился на 1,0% (с 7,4 до 6,4%), вес — на 4 кг. Пациент был удовлетворен результатами лечения.

До августа 2018 г. HbA_{1c} был в пределах 6,4–6,5% (табл. 5), затем с учетом хороших показателей гликемии и HbA_{1c} пациент был переведен на метформин 1000 мг 2 раза в день. В 2019 г. HbA_{1c} увеличился до 7,0 % (табл. 5).

Особенности клинической ситуации. Пациенту с относительно небольшим повышением HbA_{1c} (7,4%) и уровня гликемии (6,8 ммоль/л) сразу назначена патогенетическая комбинированная сахароснижающая терапия вилдаглиптин/метформин (50/500 мг 2 раза в день). Достигнут хороший гликемический контроль: уровень гликемии снизился до 5,9–6,0 ммоль/л, целевой уровень HbA_{1c} (6,4–6,5%) сохранялся на протяжении 5 лет. Однако

Таблица 5. Параметры, отражающие состояние пациента в динамике.

Год наблюдения	Вес, кг	ИМТ, кг/м ²	HbA_{1c} , %	Креатинин, мкмоль/л
2013	100	33,1	7,4	82,2
2014	96	31,7	6,4	82,0
2015	96,8	32,05	6,3	83,1
2016	96,0	31,7	6,5	83,0
2017	96,0	31,7	6,4	83,0
2018	95,8	31,7	6,5	79,0
2019	96,8	32,05	7,0	81,0
2020	98,8	32,7	7,1	84,5

в дальнейшем пациент переведен на монотерапию метформином, что привело к ухудшению гликемического контроля (HbA_{1c} повысился до 7,1% и стал выше целевого уровня на 0,6%) (табл. 5), что впоследствии повышает риск развития поздних осложнений СД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реальная распространенность микрососудистых осложнений и диабетической нейропатии, скорее всего, гораздо больше заявленной в регистре, так как часто начальные стадии осложнений не диагностируются и не регистрируются [16]. Распространенность конечных стадий поздних осложнений СД2 (слепоты, ХПН, ампутации нижних конечностей) более соответствует данным регистра, и на основании информации из регистра о распространенности конечных стадий осложнений в различных подгруппах пациентов можно выделить дополнительные риски их развития. Данные нашего анализа свидетельствуют о большем риске развития конечных стадий поздних осложнений при дебюте СД2 до 40 лет.

Фактором риска прогрессирования микрососудистых осложнений является плохой гликемический контроль. У пациентов, заболевших в молодом возрасте, необходимо с самого начала назначить терапию, максимально способствующую длительному поддержанию гликемического контроля.

Риск развития макрососудистых осложнений увеличивается уже при небольшом повышении гликемии [17]. Поэтому при впервые выявленном СД2, когда еще нет тяжелых ССЗ, целесообразно назначить сахароснижающую терапию, способную длительно поддерживать показатели гликемии и HbA_{1c} в целевых значениях. Особенно это важно у пациентов, заболевших СД2 в молодом возрасте, так как, по последним данным, продолжительность жизни больных с диагнозом СД2, установленным ранее 40 лет, до 12 лет меньше, чем у лиц без СД2. В то время как в целом у пациентов с СД2 продолжительность жизни меньше, чем у лиц без диабета, до 6 лет [18].

В связи с этим представляют интерес данные о вариантах назначения сахароснижающих препаратов в реальной клинической практике, представленные в регистре больных СД.

Структура сахароснижающей терапии, по данным регистра СД Московской области, отражает современные

тренды в лечении СД2. Во всех странах наиболее часто назначаемым препаратом в лечении СД2 является метформин. В то же время в ряде стран на втором месте в структуре назначений находятся иДПП-4. Так, по информации, полученной из электронной базы данных рецептов в Греции, метформин назначается в 77,4%, а иДПП-4 — в 44,8% [19]. В качестве второго препарата, добавленного к метформину, все чаще используются препараты иДПП-4 и ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), причем наиболее частой комбинацией является назначение метформина и иДПП-4 [20]. В Великобритании в 2017 г. для интенсификации лечения новые рецепты на иДПП-4 были выписаны в 42%, на иНГЛТ-2 — в 22% [21]. Таким образом, в большинстве стран явно прослеживается тренд на активное применение новых классов сахароснижающих препаратов в составе комбинированной терапии для лечения пациентов с СД2.

Клинические примеры, описанные на основании данных по двум пациентам с СД2, имеющихся в базе регистра СД Московской области и амбулаторных картах, подтверждают преимущества ранней комбинированной терапии у пациентов с небольшой длительностью СД2. Так, в первом примере раннее назначение вилдаглиптина 50 мг × 2 р/д в сочетании с метформином 850 × 2 р/д пациентке, имеющей исходно умеренное повышение уровня HbA_{1c} (7,3%), позволило достичь целевого уровня HbA_{1c} (6,4%) в 1-й год лечения и стойко удерживать его на протяжении 6 лет без набора массы тела и развития гипогликемий, а также сохранить высокую приверженность к данному типу терапии. Второй клинический пример демонстрирует быстрый клинический эффект — снижение HbA_{1c} до целевого уровня за 6 мес, отсутствие гипогликемий, других нежелательных побочных явлений, положительную динамику веса. Хорошая переносимость комбинации предполагает возможность длительного лечения, позволяющего сохранять адекватный гликемический и метаболический контроль. Замену комбинированного препарата на монотерапию препаратом метформина следует считать нецелесообразной, что подтверждается нарастанием веса пациента и уровня HbA_{1c} .

Ограничением данного исследования является ретроспективность проанализированных данных.

Резюме основного результата исследования

Данные реальной клинической практики показывают, что достаточно большой процент пациентов с СД2 находится на монотерапии ПНИР, и она длительно не пересматривается. По данным регистра СД Московской области 45,15% используют монотерапию ПНИР и только 29,12% — двойную и 4,74% — тройную комбинации.

При впервые выявленном СД2 монотерапия ПНИР назначается еще большему проценту пациентов с СД2.

Обсуждение основного результата исследования

Данные клинических исследований убедительно доказывают преимущества комбинированной терапии ПНИР у пациентов с СД2. Ранняя комбинированная терапия пациентов с недавно диагностированным СД2 и не получавших ранее сахароснижающие препараты позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза

неза диабета, обеспечивает более длительный гликемический контроль и позволяет предотвратить или отсрочить наступление поздних сосудистых осложнений СД2 и сокращение ожидаемой продолжительности жизни. Данные клинического исследования VERIFY указывают на преимущества раннего назначения комбинации метформина и вилдаглиптина. Преимущества раннего назначения других представителей группы иДПП-4 в комбинации с метформином отсутствуют. Вилдаглиптин является высокоселективным иДПП-4, обеспечивающим стабильную физиологическую концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида в крови. Благодаря этому вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности к глюкозе β -клеток поджелудочной железы при гипергликемии и α -клеток при гипогликемии, что оптимизирует глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкагона, стабилизирует как постпрандиальную и межпрандиальную, так и ночную гликемию и снижает риск гипогликемий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточный гликемический контроль является мощным фактором прогрессирования осложнений, поэтому пациентам с СД2 целесообразно с самого начала назначить терапию, максимально способствующую длительному поддержанию гликемического контроля. Особенно это важно для пациентов, заболевших СД2 в относительно молодом возрасте. По данным регистра СД МО, при дебюте СД2 до 40 лет наблюдается более высокий риск развития конечных стадий поздних осложнений. Представленные клинические примеры демонстрируют преимущества раннего назначения комбинации вилдаглиптина и метформина пациентам с СД2, заболевшим в молодом возрасте.

Назначение комбинации метформина и вилдаглиптина пациентам при установлении диагноза СД2 и с небольшой длительностью СД2 позволяет:

- добиться более длительного поддержания гликемического контроля без повышения риска гипогликемии и набора массы тела;
- отсрочить необходимость инсулинотерапии;
- обеспечить высокую приверженность лечению.

Для других представителей группы иДПП-4 пока не получены доказательства преимущества их назначения в комбинации с метформином в качестве старта у пациентов с небольшим повышением уровня HbA_{1c} .

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках выполнения Госзадания НИР в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мисникова И.В. — концепция и дизайн исследования и статьи, анализ литературы, написание и редактирование текста статьи; Ковалева Ю.А. — анализ базы данных, написание текста статьи, оформление таблиц и рисунков; Губкина В.А. — описание клинических случаев, написание и оформление текста статьи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Varghese RT, Dalla Man C, Sharma A, et al. Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Isolated Impaired Glucose Tolerance in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4816-4824. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1998>
- Tentolouris N, Eleftheriadou I. Diabetes mellitus doubles the risk of type 2 cardiorenal syndrome: results from the NHANES trial. *Hell J Cardiol*. 2017;58(5):348-349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.11.013>
- Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(8):2000-2003. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13303>
- Bailey CJ, Day C. Treatment of type 2 diabetes: future approaches. *Br Med Bull*. 2018;126(1):123-137.
- Шестакова Е.А. Возможности ранней комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа // *Проблемы эндокринологии*. 2015. — Т. 51. — №5. — С. 56-59. [Shestakova EA. Possible benefits of early combination therapy of type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology* — 2015;61(5):56-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561556-59>
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group UKPDS 34. *Lancet*. 1998;352:854-865; 352:837-853.
- Saisho Y. Changing the Concept of Type 2 Diabetes: Beta Cell Workload Hypothesis Revisited. *Endocrine, Metab Immune Disord — Drug Targets*. 2019;19(2):121-127. doi: <https://doi.org/10.2174/187153031866618082161825>
- Lyu X, Zhu X, Zhao B, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):44865. doi: <https://doi.org/10.1038/srep44865>
- Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of β -cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. *Diabetes, Obes Metab*. 2008;10(10):931-938. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00835.x>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный) // *Сахарный диабет*. — 2019 — Т. 22. — № 151. — С. 1-144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
- Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
- Paldanius PM, Ivaska KK, Hovi P, et al. Poster presented at 56th Virtual Annual Meeting EASD; 2020; Sep 21-25.
- Lebovitz H. Importance of early insulin secretion. *Diabetes rev*. 1999;7:139-153.
- Rombopoulos G, Hatzikou M, Athanasiadis A, Elisaf M. Treatment Compliance with Fixed-Dose Combination of Vildagliptin/Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 24-Week Observational Study. *Int J Endocrinol*. 2015;2015(11):1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/251485>
- Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2011. — №1. — С. 15-18. [Suntsov Yul, Bolotskaya LL, Maslova OV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2011;1:15-18. (In Russ.)].
- Huang D, Refaat M, Mohammedi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>
- Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-2237. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885>
- Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:162-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.018>
- Kim J, Park S, Kim H, Je NK. National trends in metformin-based combination therapy of oral hypoglycaemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(12):1723-1730. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02751-9>
- Wilkinson S, Douglas I, Stirnadel-Farrant H, et al. Changing use of antidiabetic drugs in the UK: trends in prescribing 2000–2017. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022768. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022768>

Рукопись получена: 29.11.2020. Одобрена к публикации: 15.12.2020. Опубликовано online: 17.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мисникова Инна Владимировна**, д.м.н., в.н.с., профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского [Inna V. Misnikova MD, PhD]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Schepkina street, 129110 Moscow, Russia]; <http://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Kovaleva, Candidate of medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7327-2486>; eLibrary SPIN: 2645-1293; e-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Губкина Валерия Алексеевна, к.м.н. [Valeriya A. Gubkina, Candidate of medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7813-8013>; eLibrary SPIN: 6032-6269; e-mail: gubkinava@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Ранняя интенсификация сахароснижающей терапии: уроки VERIFY и реальная клиническая практика на примере данных регистра СД Московской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 86–95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12696>

FOR CITATION

Misnikova IV, Kovaleva YA, Gubkina VA. Early intensification of glucose-lowering therapy: VERIFY lessons and real clinical practice on the example of the Moscow region register data *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):86-95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12696>