

Результаты наблюдательного исследования ESCALATION: особенности применения глимепирида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформином

© А.М. Мкртумян

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, Москва

Обоснование. Современные рекомендации по терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) предусматривают использование трехкомпонентной схемы пероральной сахароснижающей терапии в качестве варианта интенсификации терапии у пациентов с СД2, не компенсированных при использовании двухкомпонентной схемы лечения.

Цель исследования — оценить существующую практику назначения глимепирида пациентам с СД2, не компенсированным на фоне комбинированной терапии метформином и иДПП4.

Материал и методы. Исследование реальной клинической практики проводилось в течение 24 нед в 142 центрах РФ среди 1447 пациентов с СД2 в возрасте 18–80 лет, терапия которых, согласно решению лечащего врача, была интенсифицирована путем назначения глимепирида по причине отсутствия компенсации заболевания ($10\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 7,6\%$) в течение 3 мес и более на фоне комбинации метформина и иДПП4.

Результаты. Глимепирид был назначен в составе трехкомпонентной терапии метформин+иДПП-4+глимепирид (М+И+Г) 54,5% пациентам, в составе двухкомпонентной терапии метформин+глимепирид (М+Г) — 34,4% участников, в других комбинациях препаратов (ДрК) — 11,1%. В среднем снижение HbA_{1c} через 24 нед терапии составило $1,49 \pm 0,71\%$, а снижение глюкозы крови натощак (ГКН) — $2,18 \pm 1,38$ ммоль/л. Значимых различий в гликемическом контроле у пациентов различных групп не зафиксировано. Постпрандиальная гликемия (ППГ) в среднем по всей популяции исследования уменьшилась на $3,00 \pm 1,71$ ммоль/л. Нежелательные явления (НЯ), в том числе симптоматические гипогликемии, наблюдались у 370 (25,8%) пациентов. В группах М+И+Г, М+Г и ДрК частота симптоматической гипогликемии составила соответственно 13,2, 8,5 и 14,5% при этом разница в среднем количестве симптоматических гипогликемий между группами М+Г и ДрК достигла статистической значимости ($p < 0,05$). Эпизоды бессимптомных гипогликемий за время исследования были зарегистрированы у 8,4% пациентов. В группах М+И+Г, М+Г и ДрК показатель составил 8,4, 7,3 и 11,9% соответственно. В ходе исследования эпизоды тяжелой гипогликемии или другие серьезные НЯ не зафиксированы.

Заключение. В условиях реальной клинической практики интенсификация сахароснижающей терапии у пациентов, получающих метформин и иДПП-4 в 54% случаев осуществлялась путем назначения трехкомпонентной схемы. Примерно в 1/3 случаев происходила замена иДПП4 на глимепирид. Еще 11,1% составили комбинации глимепирида с иДПП-4 и назначение глимепирида в монотерапии. Независимо от выбранного варианта, изменение терапии приводило к улучшению гликемического контроля при полном отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. Эпизоды симптоматической гипогликемии встречались чаще в группе ДрК по сравнению с группой глимепирид+метформин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, препараты сульфонилмочевины, комбинированная терапия СД2, практика назначения препаратов сульфонилмочевины.

The Clinical use of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on combination of DPP4-inhibitors and metformin: results of ESCALATION observational study

© Ashot M. Mkrtumyan

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Background. Russian guidelines for T2DM management 2015 recommend intensification to triple combination therapy in patients not reaching glycaemia treatment targets on dual oral antidiabetic therapy for 6 months. Despite this, clinical experience shows that physicians may also switch one component of the dual therapy, or add the third component of the therapy. This study sought to assess the effect of physician-led prescription of glimepiride (GLIM) to individuals with T2DM uncontrolled by metformin (MET) and DPP-inhibitor.

Material and methods. This observational study was carried out in real clinical practice in 142 Russian clinical centers, among 1447 T2DM patients, which consume glimepiride according to medical disposal. Entry criteria included 18–80 years male and female with $\text{HbA}_{1c} \geq 7,6\%$ and ≤ 10 (during 2 month) and uncontrolled carbohydrate metabolism by individualized HbA_{1c} target level by MET (in a dose ≥ 1500 mg/per day) and DPP-4i for ≥ 3 months, which doctor prescribed glimepiride in mono- or combination therapy. Duration of observation after inclusion into research was 24 weeks.

Results. Patients were prescribed glimepiride as part of three-component therapy — GLIM+MET+DPP-4i (54.5%), two-component — GLIM+MET (34.4%), in other combinations — GLIM+other (11.1%). Mean HbA_{1c} reduction at 24 weeks was $1.49 \pm 0.71\%$, and fasting blood glucose (FBG) reduction — 2.18 ± 1.38 mmol/l. Significant changes in glycemic control in different groups of patients were not committed.

Postprandial blood glucose (PPG, mmol/l) on an average decreased — 3.00 ± 1.71 , in groups GLIM+MET+DPP-4i, GLIM+MET and GLIM+other 2.98 ± 1.63 ; 3.07 ± 1.81 и 2.95 ± 1.84 . At week 24, body mass index (BMI, kg/m^2) was overall decrease by 0.36 ± 1.99 and not significantly reduced in the GLIM+MET+DPP-4i, GLIM+MET and GLIM+other groups. Adverse events (AEs), inclusive of

symptomatic hypoglycaemia, were reported in 370 patients (25.8% of all participants). In GLIM+MET+DPP-4i, GLIM+MET and GLIM+other groups frequency of symptomatic hypoglycaemia composed 13.2, 8.5 и 14.5%. Incidence of asymptomatic hypoglycaemia was reported at 8.4% of patient. In GLIM+MET+DPP-4i, GLIM+MET and GLIM+other groups it were 8.4, 7.3 и 11.9% , with maximum in GLIM+other group. There were no significant differences in the proportions of patients with hypoglycaemic episodes between other study groups. No episodes of severe hypoglycaemia or serious AEs were reported.

Conclusion. More than a half of incidences of uncontrolled T2DM by metformin and DPP-4 inhibitor combination treatment in real-life clinical practice is intensify by prescribing three-component treatment setting. Approximately, in third cases the choice of the therapeutic approach depend on switch of iDPP-IV for the GLIM. Further 11.1% composed combinations glimepiride+ iDPP-IV (DRC). Various combinations of GLI with MET and/or iDPP4 provided improvement of glycemic control, affecting of HbA1c, FPG and PPG. During the study, there was no significant difference in glycemic control between different types of the therapy. Episodes of symptomatic hypoglycemia were more frequent in the DRC group compared with the group GLY+MET. No severe hypoglycemic events and no influence for body weight were reported in research indicating the safety of GLIM at T2DM patients uncontrolled by metformin and DPP-4 inhibitor combination therapy.

Keywords: diabetes mellitus, type 2, sulfonylurea compounds, drug therapy, combination.

Согласно Российским рекомендациям по терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) 2015 г. [1], а также объединенным рекомендациям Европейского общества по изучению сахарного диабета и Американской диабетической ассоциации [2], трехкомпонентная пероральная сахароснижающая терапия является одним из вариантов интенсификации терапии СД2 у пациентов, которые не компенсированы на фоне двухкомпонентной схемы лечения как минимум в течение 6 мес. Несмотря на это, в реальной клинической практике часто наблюдаются как добавление третьего компонента к терапии в соответствии с рекомендациями, так и переключение одного компонента терапии на другой. Неизвестно, в отношении какого числа пациентов применяется та или иная терапевтическая стратегия. Клиническая целесообразность и безопасность подобных переключений с одной двухкомпонентной комбинации на другую также ранее не изучалась, равно как и добавление препарата сульфонилмочевины (ПСМ) к двухкомпонентной терапии метформином (МЕТ) и иДПП4.

Цель исследования — первичная цель исследования состояла в оценке реальной практики назначений и особенностей применения глимепирида у некомпенсированных пациентов с СД2, находящихся на терапии метформином и иДПП4. Вторичные цели состояли в изучении клинических характеристик пациентов, не достигших индивидуальных целей лечения на фоне комбинации иДПП4+МЕТ, а также оценке гликемического контроля и безопасности при включении глимепирида в комбинацию иДПП4+МЕТ в различных вариантах в качестве третьего компонента (комбинация М+И+Г) и вместо иДПП4 в комбинации ГЛИ+МЕТ (М+Г).

Материал и методы

Дизайн исследования

Описательное фармакоэпидемиологическое проспективное наблюдательное исследование, проводимое в условиях реальной клинической практики с

целью изучения особенностей назначения врачами препарата глимепирид больным СД2, не достигшим индивидуальных целей лечения на фоне терапии комбинацией метформина и препарата группы иДПП-4.

Результаты обследований после 12 и 24 нед лечения регистрировались в Индивидуальной регистрационной карте (ИРК), которая заводилась на каждого участника исследования.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте от 18 до 80 лет включительно, которым, согласно мнению лечащего врача, была показана интенсификация терапии посредством назначения глимепирида по причине недостижения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} в течение последних 2 мес ($\geq 7,6$ и $\leq 10,0\%$) на фоне терапии комбинацией МЕТ (в дозировке ≥ 1500 мг/сут или максимально переносимой) и иДПП4 (ситаглиптин 100 мг/сут, вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки, саксаглиптин 5 мг/сут, линаглиптин 5 мг/сут) на протяжении последних 3 мес или дольше. В исследование не включались пациенты, которые ранее получали препараты сульфонилмочевины. Критериям исключения также соответствовали пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение 6 мес до подписания информированного согласия. В исследование также не включались пациенты с нарушениями функции печени, проявлявшимися повышением в сыворотке уровня одного из ферментов: АлАТ, АсАТ или ЩФ более трех верхних пределов нормы, а также с установленными нарушениями функции почек, маркером которых служило повышение уровня креатинина в сыворотке выше 1,5 мг/дл, а также беременность, лактация, другие состояния, которые, по мнению исследователя, препятствовали участию пациента в исследовании.

Все пациенты имели установленный в рамках рутинной клинической практики индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} , согласно принятым в

Таблица 1. Центры проведения исследования

Регион	Количество центров	Количество пациентов	%
Сибирь	15	83	5,74
Москва и Московская область	38	421	29,1
СЗФО	13	156	10,8
Урал	10	121	8,36
ЦФО	12	121	8,36
Юг	25	243	16,8
Южная Волга	8	82	5,67
Северная Волга	21	220	15,2
Итого	142	1447	100

практике «Алгоритмам специализированной медицинской помощи для больных сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов [1].

Условия проведения

Набор пациентов осуществлялся с апреля 2013 по апрель 2014 г. в 142 центрах РФ (табл. 1). Реализация исследования осуществлялась в условиях реальной клинической практики врачами-эндокринологами.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 24 нед. Сбор данных осуществлялся при включении пациента в исследование, через 12 и 24 нед лечения.

Описание медицинского вмешательства

Наблюдательный дизайн исследования подразумевал отсутствие определенного протоколом медикаментозного вмешательства. Не проводилось никаких специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, за исключением сбора данных в соответствии с разработанной ИРК. В ИРК исследователи отражали вид и дозы назначенных сахароснижающих препаратов с момента включения в исследование, а также динамику состояния пациента (показателей) через 12 и 24 нед после начала наблюдения.

Основной исход исследования

Основным исходом являлась практика назначения и особенности применения глимепирида у пациентов с СД2, не достигающих целей терапии на фоне комбинированной терапии иДПП-4 и метформином.

Дополнительные исходы исследования

Эффективность, безопасность и переносимость глимепирида у пациентов с СД2, не достигающих целей терапии на фоне комбинированной терапии иДПП-4 и метформином в условиях реальной клинической практики.

Критериями для оценки эффективности глимепирида в комбинациях через 12 и 24 нед лечения являлись доля пациентов (%), достигших индивидуальной цели терапии по уровню HbA_{1c} ; доля пациентов (%), достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$; динамика уровня HbA_{1c} , ГКН, ППГ, а также дозы глимепирида и метформина.

Критериями оценки безопасности и переносимости глимепирида во всех возможных комбинациях через 12 и 24 нед после начала лечения являлись частота гипогликемических эпизодов (бессимптомных, симптоматических и тяжелых); число эпизодов гипогликемий на одного пациента (бессимптомных, симптоматических и тяжелых); число госпитализаций и количество дней нетрудоспособности по поводу СД2; частота нежелательных явлений; динамика массы тела.

Анализ в подгруппах

Данное исследование не являлось сравнительным, дизайн не подразумевал формирование заранее определенных подгрупп.

Методы регистрации исходов

Оценку параметров гликемического контроля проводили на основании динамики доступных для анализа показателей гликированного гемоглобина HbA_{1c} , ГКН и ППГ (через 2 ч после приема пищи), отражая в ИРК данные через 12 и 24 нед после начала терапии глимепиридом, согласно назначению врача. Все лабораторные исследования выполнялись в локальных лабораториях в соответствии с назначениями врача и общепринятыми процедурами стандартизации и контроля качества.

Этическая экспертиза

В соответствии с выпиской из протокола №05 заседания Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 22.03.13 постановили: «Одобрить фармакоэпидемиологическое исследование, проводимое АО «Санофи-авентис групп» по протоколу GLIMEL06682/ESCALATION: «Изучение практики

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (М±σ)

Показатель	Все пациенты	М+И+Г	М+Г	ДрК
Число пациентов	1441	785	496	160
Возраст, годы	57,2±9,16	57,49±8,97	57,49±9,13	57,49±9,94
Мужчины, абс. (%)	471 (0,33)	267 (0,34)	146 (0,29)	58 (0,36)
Женщины, абс. (%)	976 (0,67)	520 (0,66)	353 (0,71)	103 (0,64)
Длительность СД, годы	3,6±3,5	3,58±3,44	3,64±3,51	4,26±3,68
ИМТ, кг/м ²	32,32±4,61	32,6±3,44	31,93±3,51	32,14±3,68
ОТ, см	100,14±12,12	100,84±11,99	98,96±12,14	100,29±12,48
HbA _{1c} , %	8,56±0,68	8,55±0,69	8,57±0,65	8,56±0,7
ГПН, ммоль/л	8,49±1,37	8,4±1,3	8,6±1,43	8,55±1,44
ППГ, ммоль/л	10,6±1,76	10,57±1,68	10,67±1,84	10,55±1,83
Доза метформина, мг	1690,16±586,26	1620,27±539,44	1733,08±591,86	1898,76±712,6

назначения Амарилу у пациентов с СД2, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформинном, в условиях реальной клинической практики».

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Первичная цель данного исследования — изучение практики назначения и особенностей применения глимеирида оценивалась при помощи пропорции, отражающей долю той или иной схемы терапии. Объем выборки рассчитан для достижения достаточной точности оценки этих пропорций. Наибольшая вариабельность возникает при наблюдаемой пропорции 50%. Предполагая такую долю исследуемого признака, для достижения 95% доверительного интервала ±2,75%, число субъектов, рассчитанное по формуле:

$$n = (1.96)2P(1-P) / d^2 \text{ (z-тест)},$$

равно 1270. При условии возможного выбытия из исследования 14–15% субъектов, необходимо включить в исследование не менее 1450 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Уровень статистической значимости, принятый в исследовании, составляет 5% (или 0,05). Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлялось в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение; признаков, отличающихся от нормального распределения, — в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютные числа). Статистиче-

ский анализ проведен в системе статистического анализа SAS 9.3.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 1447 пациентов. Анализ данных был проведен на 1441 пациенте, из которых 468 мужчин (средний возраст 55,6±9,1 года) и 973 женщин (58,0±9,1 года). Средний ИМТ на момент включения в исследование составил 32,3±4,6 кг/м². Исходные показатели гликемии при включении в исследование составили: HbA_{1c} — 8,56±0,68%, ГПН — 8,49±1,37 ммоль/л, ППГ — 10,6±1,76 ммоль/л. Существенных различий между группами в отношении гликемического контроля выявлено не было. Более детально исходные характеристики пациентов представлены в **табл. 2**.

Средняя продолжительность СД2 к моменту включения в исследование составила 3,6±3,5 года, а средняя продолжительность использования предыдущей схемы лечения — 1 год. Длительность СД2 и продолжительность предыдущей схемы сахароснижающей терапии не влияли на изменение терапии в рамках исследования.

Применение различных иДПП-4 перед включением пациентов в исследование в комбинации с метформинном, не влияло на уровень гликемического контроля и продолжительность получаемой терапии (метформин+вилдаглиптин — 0,99±0,88 года, HbA_{1c} 8,59±0,67%; метформин+линаглиптин — 0,82±0,99 года, HbA_{1c} 8,61±0,73%; метформин+саксаглиптин — 0,96±0,75 года, HbA_{1c} 8,52±0,68% и метформин+ситаглиптин — 1,11±0,89 года, HbA_{1c} 8,49±0,67%).

Основные результаты исследования

Наиболее часто назначенными схемами терапии были тройная комбинация ГЛИ+МЕТ+иДПП-4 (54,5%) и сочетание ГЛИ+МЕТ (34,4%). Еще 11,1%

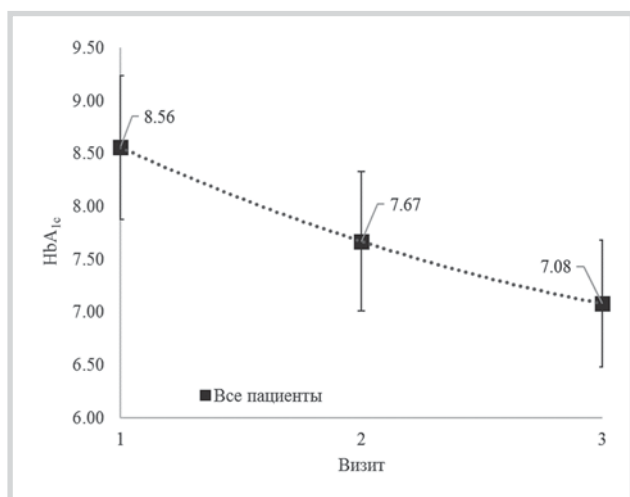


Рис. 1. Доля пациентов, достигших индивидуального уровня HbA_{1c} через 12 и 24 нед лечения в изучаемых комбинациях.

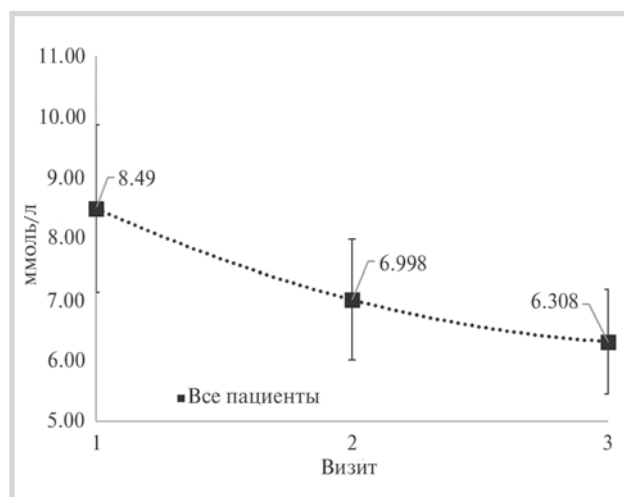


Рис. 2. Динамика гликемии натощак в общей выборке.

составили комбинации ГЛИ+вилдаглиптина (5,2%), монотерапия ГЛИ (5,0%), сочетание ГЛИ с ситаглиптином (0,7%) и ГЛИ с саксаглиптином (0,2%). Минимальную суточную дозу метформина назначали для комбинации глимепирида+метформина (медиана 1250 мг). Значительно более высокие дозы метформина были использованы для сочетания глимепирида+метформина+иДПП4. Средние суточные дозы глимепирида в начале исследования достоверно не различались между группами лечения (2,0 мг). Не было никакой взаимосвязи между назначенной комбинацией с включением глимепирида и продолжительностью СД2.

Дополнительные результаты исследования

Динамика гликированного гемоглобина. Через 12 нед после начала терапии средний уровень HbA_{1c} во всей выборке снизился на 0,89%, составив $7,67 \pm 0,66\%$, а к 24-й неделе суммарное снижение HbA_{1c} составило 1,46% (рис. 1). При этом средний уровень HbA_{1c} составил $7,08 \pm 0,6\%$. Целевого уровня HbA_{1c} через 24 нед достигли 56,8% участвовавших в исследовании. Во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение HbA_{1c} , различия между группами не достигли статистической значимости. Максимальное снижение HbA_{1c} через 12 нед после начала лечения отмечено в группе пациентов, получающих ДрК (0,96%), у пациентов, которые находились на терапии М+И+Г и М+Г, уровень HbA_{1c} снизился на 0,9 и 0,85% соответственно. Через 24 нед после начала терапии зарегистрировано дальнейшее снижение уровня HbA_{1c} ; значимой разницы в отношении влияния терапии на уровень HbA_{1c} в различных группах отмечено не было. Динамика уровня HbA_{1c} за 24 нед составила 1,51, 1,44 и 1,45% в группах М+И+Г, М+Г и ДрК, соответственно (табл. 3).

Динамика гликемии натощак в общей выборке. Необходимо отметить, что исходный уровень гликемии натощак был значительно ниже у пациентов, которым была назначена тройная комбинация М+И+Г ($8,40 \pm 1,30$ ммоль/л). За период исследования уровень глюкозы натощак снизился во всех группах. Средний уровень ГПН, составлявший в начале исследования $8,49 \pm 1,37$ ммоль/л, снизился через 12 нед терапии до $7,0 \pm 0,99$ ммоль/л, а через 24 нед — до $6,308 \pm 0,86$ ммоль/л. В целом показатель ГПН уменьшился за время исследования на $2,18 \pm 1,38$ ммоль/л (рис. 2). Исходный уровень ППГ был сходным во всех группах. Динамика показателей ППГ в общей популяции была более выражена (табл. 4).

Индивидуальные цели и их достижение. Согласно протоколу исследования, всем пациентам на старте был определен индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} . Целевое значение $HbA_{1c} < 6,5\%$, определено для 295 (21%) пациентов; $< 7\%$ для 809 (56%); $< 7,5\%$ для 295 (20%); $< 8,0\%$ для 42 (3%) человек. Индивидуального целевого показателя $HbA_{1c} < 6,5\%$ к концу исследования достигли 124 (42%) пациента; $HbA_{1c} < 7\%$ смогли достичь 59% из общего числа этой категории (477 пациентов); $HbA_{1c} < 7,5\%$ достигли уже 65% (192 пациента) этой категории. В самой малочисленной группе с целевым показателем $HbA_{1c} < 8\%$ процент успеха был максимальным — 69% (29 больных). Следует отметить, что из-за малого числа больных в этой группе результат может иметь относительно невысокую достоверность. Достижение индивидуальных целевых показателей при помощи различных комбинаций сахароснижающих препаратов приведено на рис. 1. Достоверность отличий между группами в отношении данного параметра не определялась.

Таблица 3. Динамика гликированного гемоглобина ($M \pm \sigma$)

Группа	HbA _{1c} исходно, %	HbA _{1c} 12 нед, %	HbA _{1c} 24 нед, %
Все пациенты	8,56±0,68	7,67±0,66	7,08±0,6
М+И+Г	8,55±0,69	7,65±0,67	7,04±0,57
М+Г	8,57±0,65	7,72±0,64	7,13±0,64
ДрК	8,56±0,7	7,6±0,67	7,1±0,57

Таблица 4. Динамика основных показателей углеводного обмена за период исследования

Комбинация препаратов	Изменение HbA _{1c} , %	Изменение ГКН, ммоль/л	Изменение ППГ, ммоль/л	Доля пациентов, достигших HbA _{1c} < 7%, %
Г+М+И	-1,51±0,67*	-2,11±1,32*	-2,98±1,63*	350/770 (45,5)
Г+М	-1,44±0,75*	-2,27±1,42*	-3,07±1,81*	203/491 (41,3)
Г+ДрК	-1,45±0,70*	-2,23±1,50*	-2,95±1,84*	57/155 (36,8)
Всего	-1,49±0,71*	-2,18±1,38*	-3,00±1,71*	610/1416 (43,1)

Примечание. * — достоверные различия динамики показателей (парный критерий Стьюдента $p < 0,05$).

Динамика дозы глимегирида и метформина за 24 нед наблюдения. Динамика дозы глимегирида в различных группах несколько различалась, однако эти различия не достигали статистического уровня. Средняя суточная доза глимегирида в начале наблюдения не различалась между группами и составила 2,0 мг. В группе М+И+Г к окончанию наблюдения она составила $3,03 \pm 1,43$ мг; у пациентов, получающих М+Г, — $3,58 \pm 1,44$ мг; а у получавших ДрК — $3,38 \pm 1,29$ мг в сутки (рис. 3). Доза метформина в течение 24 нед терапии в группах пациентов, получавших различные комбинации препаратов, незначительно возросла в группе М+И+Г и снизилась в группах М+Г и ДрК. В группе М+И+Г стартовая суточная доза составила $1690,15 \pm 586,26$ мг/сут; за 24 нед терапии она увеличилась до $1709,29 \pm 610,31$ мг/сут. Пациенты из группы М+Г, на старте принимающие $1733,08 \pm 591,86$ мг метформина в сутки, в конце исследования получали уже $1706,23 \pm 610,31$ мг/сут. В группе ДрК за 24 нед терапии первоначальную дозу метформина с $1900 \pm 712,6$ снизили до $1803,94 \pm 610,31$ мг/сут.

Нежелательные явления

При использовании комбинации М+И+Г доля пациентов с зарегистрированными бессимптомными гипогликемиями составила 8,44% (66/782), что в расчете на 1 пациента за период наблюдения составило $0,272 \pm 1,157$ эпизода. Симптоматическая гипогликемия возникала у 13,2% (103/782) пациентов при числе эпизодов $0,276 \pm 0,881$ на 1 пациента за 24 нед. В группе М+Г бессимптомные гипогликемии были зарегистрированы у 7,29% (36/494) с частотой на 1 пациента за период наблюдения $0,269 \pm 1,230$; симптоматические гипогликемии зарегистрированы у 8,50% (42/494) со средним числом эпизодов $0,162 \pm 0,645$ на 1 пациента за период на-

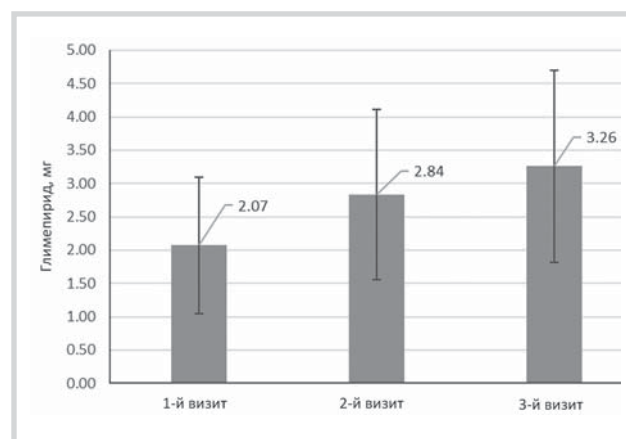


Рис. 3. Динамика дозы глимегирида за 24 нед наблюдения.

блюдения. В группе ДрК бессимптомные и симптоматические гипогликемии встречались в 11,9% (19/159) и 14,5% (23/159) при $0,459 \pm 1,705$ и $0,377 \pm 1,30$ эпизодов на 1 пациента за период наблюдения соответственно. Разница в среднем количестве симптоматических гипогликемий между группами М+Г и ДрК достигла статистической значимости ($p < 0,05$). В отношении других показателей безопасности значимых различий между группами не выявлено. Не было существенных различий и в доле пациентов с эпизодами гипогликемии между разными группами. Эпизодов тяжелых гипогликемий за 24 нед лечения не было отмечено для всех режимов лечения (табл. 5).

За 24 нед терапии масса тела пациентов незначительно, хотя и статистически значимо ($p < 0,05$), снизилась по сравнению с исходными показателями (рис. 4). Масса тела уменьшилась в двух группах: М+И+Г и М+Г. Наибольшее снижение ИМТ было зарегистрировано в группе пациентов, получавших

Таблица 5. Встречаемость гипогликемий в различных подгруппах исследования

Тип гипогликемии	Через 24 нед терапии комбинацией глимепирид+метформин+идПП4		Через 24 нед терапии комбинацией глимепирид+метформин		Через 24 нед терапии глимепиридом+другими препаратами	
	% пациентов с гипогликемией	среднее число эпизодов на 1 пациента	% пациентов с гипогликемией	среднее число эпизодов на 1 пациента	% пациентов с гипогликемией	среднее число эпизодов на 1 пациента
Бессимптомные	66/782 (8,44)	0,272±1,157	36/494 (7,29%)	0,269±1,230	19/159 (11,9)	0,459±1,705
Симптоматические	103/782 (13,2)	0,276±0,881	42/494 (8,5)	0,162±0,645	23/159 (14,5)	0,377±1,30

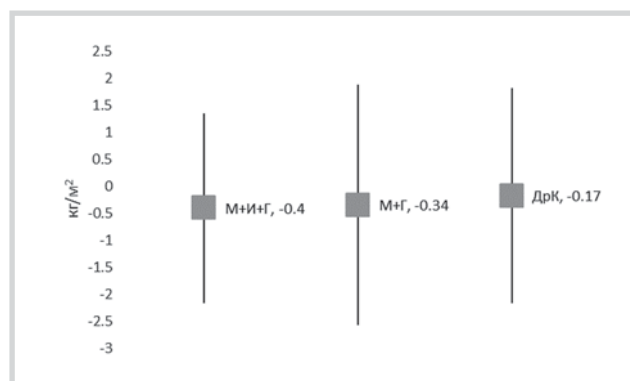


Рис. 4. Динамика индекса массы тела за время исследования.

М+И+Г, где оно составило $0,4 \pm 1,76$ кг/м², хотя достоверной разницы по сравнению с другими группами обнаружено не было.

Статистически значимое снижение объема талии (ОТ) к 24-й неделе лечения было зарегистрировано во всех группах (в среднем $-1,78$ см).

Обсуждение

До настоящего времени результаты применения препаратов сульфонилмочевины при неэффективности комбинации метформина и идПП4 не изучались. Примеры исследований, в которых использовались идПП4 на фоне применения метформина и глимеперида, известны. Так, несколько менее выраженное снижение уровня HbA_{1c} (0,89%) наблюдалось при применении тройной комбинации с ситаглиптином у пациентов, не достигших контроля на терапии метформином и глимепиридом [3]. Умеренное снижение уровня HbA_{1c} (0,62%) было продемонстрировано в исследовании с добавлением линаглиптина к комбинации метформина и сульфонилмочевины [4]. При снижении уровня HbA_{1c} на 0,76%, которое было продемонстрировано при добавлении видаглиптина в подобной клинической ситуации [5], лишь 28,3% пациентов достигли целевых показателей гликемического контроля.

Ранее проведенные сравнительные исследования с идПП4 обладали рядом недостатков: низким исходным уровнем HbA_{1c} и агрессивной титрацией глимеперида, в том числе и с использованием про-

токолов, крайне редко применяемых в реальной клинической практике (например, повышение дозы глимеперида на 1 мг при уровне ГКН $>6,2$ ммоль/л [6]). В другом исследовании у пациентов с достаточно высоким исходным HbA_{1c} (8,28%) были получены принципиально другие результаты с явным преимуществом глимеперида перед препаратом сравнения по эффективности гликемического контроля, что сопровождалось значительно более низкими показателями частоты гипогликемии [7].

Интересный подход был продемонстрирован в небольшом исследовании, проведенном в Японии, где пациентам, не компенсированным при использовании глимеперида, препарат сульфонилмочевины не отменялся, а максимально снижалась его доза [8] с одновременным добавлением ситаглиптина. Результатом применения данной терапевтической стратегии являлось существенное снижение уровня HbA_{1c} через 24 нед. При исходном уровне HbA_{1c} 8,1–8,4% исследователи зафиксировали снижение показателя до 7,0–7,3% было отмечено отсутствие влияния на массу тела, также незначительное число гипогликемий.

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного наблюдения показывают, что применение глимеперида эффективно в лечении СД2 при использовании различных терапевтических режимов. За 24 нед терапии в общей популяции пациентов, принявших участие в исследовании, наблюдалось выраженное снижение уровня HbA_{1c} (на $1,49 \pm 0,75\%$ при исходном уровне $8,56 \pm 0,68\%$), что позволило к концу наблюдения почти половине пациентов достичь целевого уровня этого показателя.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования подтверждают, что применение глимеперида для интенсификации терапии в широкой клинической практике значительно улучшает гликемический контроль. Положительная динамика показателей гликемии (снижение уровней HbA_{1c} , ГПН и ППГ) свидетельствует о выраженных сахароснижающих свойствах глимеперида.

Важно подчеркнуть низкое число гипогликемических эпизодов, зарегистрированных за время на-

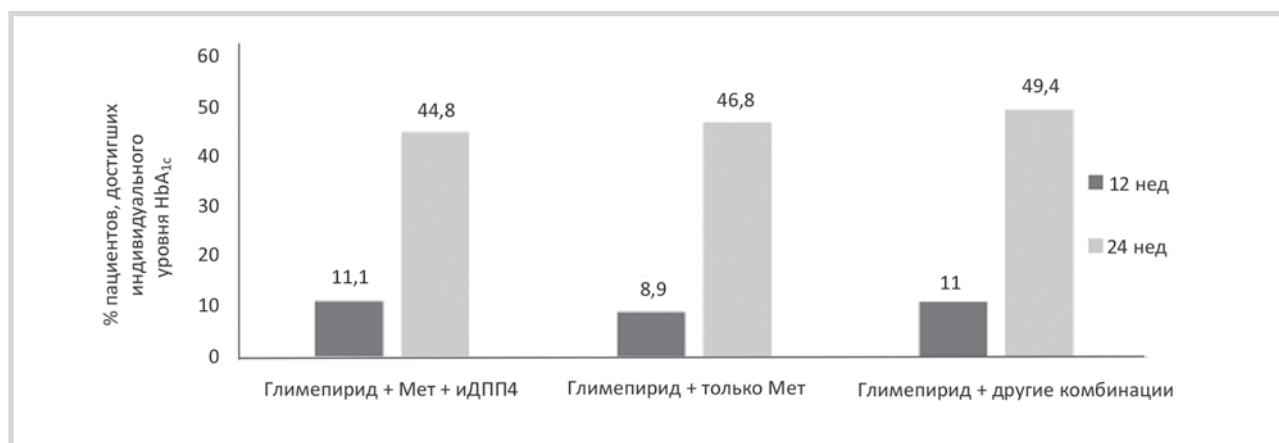


Рис. 5. Доля пациентов, достигших индивидуального уровня HbA_{1c} через 12 и 24 нед лечения в изучаемых комбинациях.

блюдения. Тяжелые гипогликемии отсутствовали, а симптоматическая гипогликемия в расчете на одного пациента за период наблюдения составила 0,28, 0,16 и 0,38 для групп М+И+Г, М+Г и ДрК соответственно. Хорошо известно, что гипогликемии представляют собой не только барьер в достижении нормогликемии, но и ассоциируются с повышенной летальностью и сердечно-сосудистыми катастрофами у больных СД2 [12, 14, 15]. Сочетание низкой частоты гипогликемии при достижении целевых значений HbA_{1c} 57% участников отражают необходимый в клинической практике баланс между адекватным контролем гликемии и безопасностью терапии.

Ограничения исследования

Как и любое наблюдательное исследование, ESCALATION имеет ряд ограничений, свойственных неинтервенционным программам, так как в этих случаях отсутствуют рандомизация и предварительное формирование групп сравнения, открытый характер наблюдения, отсутствие возможности стандартизации ведения больных. Еще одним ограничением является достаточно небольшая длительность СД2 у пациентов на момент включения.

С другой стороны, данное исследование имело сравнительно широкие критерии включения и небольшое количество критериев исключения, что позволило набрать большой пул пациентов широкого профиля коморбидности и клинических характеристик, что свойственно реальной врачебной практике. Группы, которые выделились в ходе исследования (в зависимости от назначенной комбинации сахароснижающих препаратов), отражали характер ведения больных специалистами здравоохранения и оказались достаточно сбалансированы.

Применимость исследования

Наличие в арсенале эндокринологов семи классов сахароснижающих препаратов оставляет боль-

шой простор для клинических комбинаций в реальной клинической практике, что позволяет специалистам использовать двух-, трех-, и даже четырехкомпонентные комбинации. Применение иДПП4 в качестве препаратов второй линии для интенсификации терапии после метформина рекомендовано в качестве одного из возможных вариантов Российской ассоциацией эндокринологов. Прогрессирующий характер СД2 диктует необходимость понимания возможностей интенсификации лечения.

Возможность применения глимепирида у пациентов на фоне или после комбинации МЕТ и иДПП4 ранее не изучалась. Наблюдательное исследование ESCALATION показало, что назначение глимепирида в различных комбинациях ассоциируется с частым достижением гликемического контроля и благоприятным профилем безопасности. Выраженное снижение уровня HbA_{1c} при низкой частоте гипогликемических событий и отсутствии влияния на массу тела, отмеченное в этом исследовании, могут рассматриваться как подтверждение рациональности выбора врачей в реальной клинической практике.

Заключение

Наиболее часто назначаемыми схемами комбинированной сахароснижающей терапии являлась тройная комбинация глимепирид+метформин+иДПП4 (54,4%) и сочетание глимепирид+метформин (34,5%). Другие комбинации были представлены сочетаниями глимепирида и вилдаглиптина (5,2%), только глимепирида (5%), глимепирида и ситаглиптина (0,7%) и глимепирида и саксаглиптина (0,2%).

Более половины пациентов, участвовавших в исследовании, достигли целевого уровня HbA_{1c} . Различные комбинации глимепирида с метформином и/или иДПП4 обеспечивали стойкое снижение уровней HbA_{1c} , ГПН и ППГ. Достоверных различий

в эффективности гликемического контроля между исследованными группами пациентов отмечено не было. Однако среднее число эпизодов симптоматических гипогликемий было значимо ниже в группе лечения глимепиридом в режиме двухкомпонентной терапии по сравнению с трехкомпонентной терапией. Тяжелых приступов гипогликемии за время исследования не было зарегистрировано ни в одной из групп. За время исследования прибавки массы тела не отмечалось.

Результаты данного исследования определяют тройную комбинацию метформина, иДПП4 и глимепирида как наиболее часто используемую российскими врачами для интенсификации сахаросни-

жающей терапии у пациентов, не компенсированных на терапии метформином и иДПП4. Эта комбинация, равно как и другие используемые варианты терапии, продемонстрировали высокий профиль эффективности и безопасности (низкую частоту развития гипогликемии и отсутствие влияния на массу тела).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Санофи.

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

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

Благодарности. Помощь в подготовке рукописи данной статьи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Марины Поздеевой.

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1S — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151s1-112
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379. doi: 10.2337/dc12-0413
3. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(5):733-745. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x
4. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately

controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study¹. *Diabet Med*. 2011;28(11):1352-1361. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03387.x

5. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(5):403-409. doi: 10.1111/dom.12229
6. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(2):157-166. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x
7. Srivastava S, Saxena GN, Keshwani P, Gupta R. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:27-30.
8. 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;6(2):127-132. doi: 10.14740/jocmr1701w

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, professor]; адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86 [address: 111123, г. Москва, shosse Entuziastov, 86]; e-mail: vagrashot@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М. Результаты наблюдательного исследования ESCALATION: особенности применения глимепирида у пациентов с СД2, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформином. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С.30-38. doi: 10.14341/probl201763131-38
Получена: 08.12.2016. Принята к публикации: 03.04.2017.

TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtumyan AM. The Clinical use of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on combination of DPP4-inhibitors and metformin: results of ESCALATION observational study. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):30-38. doi: 10.14341/probl201763231-38
Received: 08.12.2016. Accepted: 03.04.2017.