

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВИЛДАГЛИПТИН+МЕТФОРМИН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МАСТЕР)



© Н.А. Демидов^{1*}, М.Б. Анциферов², А.В. Зиллов³

¹Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

³Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и ассоциированные с ним высокая смертность и инвалидизация являются причиной постоянного активного поиска эффективных подходов к сахароснижающей терапии. Последние годы ознаменовались изменением в стратегии начала терапии СД2. В клинических исследованиях получены доказательства преимуществ назначения комбинированной терапии с момента постановки диагноза. Представляется важным изучение данного варианта терапии и в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности стартовой терапии препаратом Галвус Мет[®] по сравнению с любыми другими подходами комбинированной пероральной терапии, используемыми в повседневной клинической практике.

МЕТОДЫ. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в 15 регионах России продолжительностью 6 мес. Включение пациентов в исследование производилось врачами-эндокринологами после принятия решения о назначении терапии. В исследование были включены мужчины и женщины старше 18 лет с впервые диагностированным или ранее не леченным СД2 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>7,5\%$, из которых были сформированы две группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет[®]) в фиксированной дозе 50/1000 мг ($n=729$), во вторую (группу сравнения) — пациенты, получающие другую двойную комбинацию (за исключением инсулина и глюкагоноподобного пептида 1), $n=669$. Первичная конечная точка определялась как доля пациентов (%), достигших к окончанию наблюдения уровня $HbA_{1c} <7,0\%$ без доказанной гипогликемии. Для оценки частоты гипогликемий использовался опросник NHPQ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Завершили исследование 1385 пациентов. В группе сравнения пациенты наиболее часто (66,5%) получали комбинацию метформина и производных сульфонилмочевины. В группе Галвус Мет[®] 68,7% пациентов достигли уровня $HbA_{1c} <7,0\%$ без доказанной гипогликемии, что статистически значимо больше, чем в группе сравнения (40,7%, $p<0,001$). Терапия Галвус Мет[®] способствовала достоверно большему снижению уровня HbA_{1c} к окончанию исследования, чем терапия другими комбинациями сахароснижающих препаратов (снижение HbA_{1c} составило $1,6\pm 0,8\%$ и $1,4\pm 0,9\%$ соответственно, $p<0,001$). В группе Галвус Мет[®] средний уровень HbA_{1c} к окончанию исследования достиг $6,7\pm 0,6\%$, в группе сравнения — $7,1\pm 0,8\%$ ($p<0,001$). Также в группе пациентов, получавших Галвус Мет[®], масса тела снизилась на $3,2\pm 3,9$ кг, а в группе сравнения — на $1,3\pm 4,8$ кг, $p<0,001$. Частота эпизодов гипогликемии в группе Галвус Мет[®] к концу исследования была значимо ниже, чем в группе сравнения: $0,8\pm 0,7$ эпизода на 1 человека против $1,4\pm 0,8$, $p=0,037$. В группе Галвус Мет[®] также было значимо меньше нежелательных явлений (4,9% против 17,7%, $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В условиях реальной клинической практики стартовая терапия Галвус Мет[®] продемонстрировала лучшую эффективность и безопасность по показателям достижения гликемического контроля, динамики HbA_{1c} , влияния на массу тела, частоты гипогликемических состояний в сравнении с другой комбинированной пероральной сахароснижающей терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; вилдаглиптин; HbA_{1c}

RESULTS OF A CLINICAL TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF VILDAGLIPTIN AND METFORMIN FIXED COMBINATION IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA (MASTER STUDY)

© Nikolay A. Demidov^{1*}, Mikhail B. Antsiferov², Alexey V. Zilov³

¹Moscow Department of Health, Moscow, Russia

²Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: The widespread prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), high mortality and disability of such patients are the reason for the constant active search for effective approaches to hypoglycemic therapy. Recent years have been marked by a change in the strategy for treatment initiation of T2DM. In clinical studies, evidence has been obtained about the benefits of prescribing combination therapy from the time of diagnosis. It seems important to study this treatment option also in real clinical practice.

AIMS: To evaluate the effectiveness and safety of the initiation with Galvus Met® as compared with any other combination therapy approaches used in everyday clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: multicenter prospective observational study in 15 regions of Russia lasting 6 months. Patients were included in the study after the endocrinologist made a decision on the appointment of therapy. Of the men and women over 18 years of age with first diagnosed or previously untreated type 2 diabetes and a level of glycated hemoglobin >7.5%, two groups were formed. The first group included patients who received vildagliptin + metformin (Galvus Met®) in a fixed dose of 50/1000 mg, n=729, the second — another double combination (with the exception of insulin and GLP-1), n=669. The primary endpoint was defined as the proportion of patients (%) who achieved the level of HbA_{1c} <7.0% without proven hypoglycemia at the end of the observation. The NHPQ questionnaire was used to assess the frequency of hypoglycemia.

RESULTS: 1385 patients completed the study. For the other combination therapy group, metformin and sulfonylurea derivatives were most often selected (66.5%). In the Galvus Met® group, 68.7% of patients achieved an HbA_{1c} level of <7.0% without proven hypoglycemia, which is significantly better compared to the group of other combinations (40.7%, p <0.001). Galvus Met® therapy contributed to a significantly greater decrease in HbA_{1c} levels by the end of the study compared to other combinations (delta HbA_{1c} -1.6 ± 0.8% versus -1.4 ± 0.9%, p <0.001). In the same group, the average level of HbA_{1c} reached 6.7 ± 0.6% by the end of the study versus 7.1 ± 0.8% in the comparison group, p <0.001. In the Galvus Met® group, body weight decreased by 3.2 ± 3.9 kg, and in the comparison group by 1.3 ± 4.8 kg, p <0.001. The frequency of hypoglycemia episodes in the Galvus Met® group by the end of the study was significantly lower than in the comparison group: 0.8 ± 0.7 episodes per person, versus 1.4 ± 0.8, p = 0.037. In the Galvus Met® group, there were significantly fewer adverse events (4.9% versus 17.7%, p <0.001).

CONCLUSIONS: In real clinical practice, Galvus Met® starting therapy has shown better efficacy and safety in terms of achieving glycemic control, HbA_{1c} dynamics, effects on body weight, the frequency of hypoglycemic conditions compared with other combined oral hypoglycemic therapy.

KEYWORDS: *diabetes mellitus type 2; vildagliptin; HbA_{1c}*

Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и связанные с этим высокая смертность и инвалидизация пациентов являются причиной постоянного активного поиска эффективных подходов к сахароснижающей терапии. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в мире 8,3% населения в возрасте от 20–79 лет страдают СД2. По прогнозу, к 2045 г. эта цифра может составить 9,6% [1]. В России число указанных больных составляет 4,24 млн человек. При этом не достигают целевых значений гликемического контроля около 48% всех больных СД2 [2]. По-прежнему актуальным является правильный выбор препаратов для стартовой терапии СД2, способных заложить фундамент в достижение долгосрочных целей гликемического контроля как основы профилактики развития тяжелых осложнений.

Не вызывает сомнений, что своевременное назначение сахароснижающей терапии метформином у больных СД2 сопровождается снижением риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Преимущества подобной тактики лечения были убедительно продемонстрированы в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Было показано, что интенсивная терапия в сравнении с традиционной у пациентов с впервые диагностированным СД2 приводит к значительному сокращению риска развития микрососудистых осложнений [3]. Подобный протективный эффект (или эффект метаболической памяти), выявленный в группе интенсивной терапии, также отмечался в последующем

наблюдательном периоде, после окончания исследования. Авторы исследования пришли к выводу, что эффект метаболической памяти сохраняется благодаря строгому гликемическому контролю с момента постановки диагноза СД2 [4].

В 2019 г. Laiteerapong N. и соавт. показали важность эффективного гликемического контроля у больных СД2 сразу после постановки диагноза. Так, в крупном исследовании реальной клинической практики, включившем около 34 тыс. пациентов с впервые установленным СД2, было показано, что достижение и стабильное удержание целевых уровней гликемии в течение первого года позволяет не только снизить риск развития осложнений СД2, включая смертельные исходы, но и сохранить качество жизни указанных больных в 10-летней перспективе [5].

В анализе использования фиксированной комбинации вилдаглиптин+метформин в дозе 50/1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день для старта терапии СД2, проведенном на основе данных Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета, была продемонстрирована возможность поддержания целевого уровня гликемического контроля больных СД2 на протяжении 8 лет наблюдения. При этом 70,5% пациентов не нуждались в интенсификации терапии в течение всего периода наблюдения [6].

Последние годы ознаменовались изменением в стратегии начала терапии СД2. Кроме многофакторного подхода в управлении заболеванием, направленного

на контроль или снижение сердечно-сосудистых рисков, отмечается тенденция не только в назначении сахароснижающих препаратов с момента постановки диагноза СД2 в виде монотерапии, но и в использовании комбинаций препаратов в дебюте болезни. Эту идеологию очень убедительно поддержали результаты исследования VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of T2DM). В данном исследовании было продемонстрировано, что назначение ранней комбинированной терапии вилдаглиптин+метформин позволяет на 49% снизить относительный риск неудачи проводимой терапии (уровень $HbA_{1c} \geq 7,0\%$) по сравнению с монотерапией метформином. В группе пациентов, исходно получавших монотерапию метформином, уже через 3 года наблюдалось ускользание лечебного эффекта, тогда как в группе ранней комбинированной терапии ускользание гликемического контроля наблюдалось через 5 лет и более. Также при сравнении этих двух стратегий было выявлено, что в группе ранней комбинированной терапии на 26% снижается необходимость интенсификации сахароснижающей терапии [7].

Назначение комбинированной сахароснижающей терапии на старте лечения пациентов с впервые установленным СД2 рекомендовано российскими «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [8]. Вместе с этим представляется важным изучение практического использования данного варианта терапии в реальной клинической практике. Важно изучить, какую терапию выбирают эндокринологи в реальной работе и каковы показатели эффективности и безопасности выбранной комбинированной терапии на старте лечения пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности стартовой терапии фиксированной комбинацией вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) в дозе 50/1000 мг, определяемых как достижение контроля гликемии $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанных гипогликемий по сравнению с любыми другими подходами комбинированной пероральной терапии (за исключением инъекционной терапии), используемыми в повседневной клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

«МАСТЕР» (Многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное когортное исследование оценки эффективности и безопасности препарата Галвус Мет® (вилдаглиптин+метформин в фиксированной комбинации 50/1000 мг) в сравнении с существующими в Рутинной практике режимами комбинированной пероральной сахароснижающей терапии) — это наблюдательное многоцентровое проспективное когортное исследование. После скрининга и подписания информированного согласия на 1-м визите пациенты были распределены в группы: «Галвус Мет® 50/1000 мг» или «Другая комбинация пероральных сахароснижающих препаратов» (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с впервые выявленным СД2, не получавшие ранее сахароснижающую терапию, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 7,5%; пациенты, подписавшие информированное согласие на сбор и обработку их данных. Пациенты включались в исследование после принятия эндокринологом решения о назначении терапии.

«Пациенты, не получавшие ранее сахароснижающую терапию» — это пациенты, никогда ранее не получавшие сахароснижающую терапию или пациенты с диагностированным менее 24 мес назад СД2, но получавшие сахароснижающую терапию в общей сложности не более 3 мес и не получавшие какую-либо сахароснижающую терапию в течение 3 мес до Визита 1.

Условия проведения

В исследовании «МАСТЕР» принимали участие 18 клинических центров из 15 регионов России (Архангельск, Волгоград, Воронеж, Воскресенск, Всеволожск, Нижний Новгород, Москва, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Сергиев-Посад, Томск, Тосно, Тула, Уфа). Сроки проведения исследования: сентябрь 2016 г. — апрель 2018 г.

Источником данных являлась первичная документация, под которой подразумевали информацию,

Сроки проведения исследования: сентябрь 2016–апрель 2018



*Пероральный сахароснижающий препарат

Рисунок 1. Дизайн исследования «МАСТЕР».

содержащуюся в оригинальных медицинских документах или их заверенных копиях, описывающую результаты повседневных наблюдений, обследований и другую деятельность, позволяющую воссоздать ход наблюдения и оценить его.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 6 мес. Данные клинической практики собирались в начале исследования и проспективно задокументированы в ходе визитов пациентов через 3 и 6 мес наблюдения.

Описание медицинского вмешательства

Исследование носило наблюдательный характер и не предусматривало вмешательства в рутинную клиническую практику ни с позиции терапии, ни с позиции дополнительных методов обследования. Дополнительной процедурой для пациентов являлось только заполнение опросника для оценки частоты гипогликемий.

Основной исход исследования

За первичную конечную точку была принята доля пациентов (%), достигших комбинированной конечной точки: достижение заданных параметров гликемического контроля (уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$) без доказанной гипогликемии по окончании 6 мес наблюдения.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками стали: изменение HbA_{1c} к окончанию исследования в сравнении с исходными значениями; изменение глюкозы плазмы натощак (ГПН) к окончанию исследования в сравнении с исходными значениями; доля пациентов (%), достигших цели терапии $HbA_{1c} < 6,5\%$ без доказанных гипогликемий; изменение массы тела, индекса массы тела (ИМТ); частота доказанных гипогликемий (событие, репортируемое пациентом и подтвержденное самоконтролем, глюкоза крови менее 3,9 ммоль/л); число и тип зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Методы регистрации исходов

В исследовании использовались результаты обследований, выполненных в реальной клинической практике и полученных из первичной документации пациента. Были проанализированы следующие параметры: уровень HbA_{1c} , уровень ГПН, масса тела, ИМТ.

Для оценки частоты и выраженности гипогликемий использовался опросник NHPQ (Novartis Hypoglycemia Perspective Questionnaire), который предусматривал оценку событий (эпизоды снижения сахара в крови, госпитализация, обращения за неотложной медицинской помощью, помощь другого человека, эпизоды потери сознания, эмоциональный статус и др.), основанную на опыте самого пациента.

НЯ фиксировались на основании сообщений от пациентов в ходе или между визитами, а также по результатам лабораторных анализов или других методов оценки. Активное выявление НЯ проводилось с помощью не прямых вопросов пациентам на каждом визите исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований 15.07.2016 г.

Защита информации и соблюдение ее конфиденциальности в соответствии с Федеральными законами от 27 июля 2006 г. №149 и №152 обеспечиваются современными техническими средствами. Обезличенные медицинские данные больных хранятся в защищенном месте, недоступном для общего пользования, за исключением лиц с правом специального доступа.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки рассчитывался для того, чтобы выявить разницу в долях пациентов, ответивших на терапию (уровень $HbA_{1c} < 7\%$) препаратом Галвус Мет® по сравнению с ожидаемой частотой ответа в 45% на других видах терапии. Общий размер выборки в исследовании, достаточный для выявления разницы в терапии, рассчитан для уровня статистической значимости 0,01 и мощности 90%. Принимая во внимание более высокий уровень выбывания в связи с неинтервенционным дизайном исследования и меньшей приверженностью к лечению пациентов в реальной амбулаторной практике в России (в частности, пациентов с СД2), совокупный уровень возможного выбывания составил 30% за 6 мес, таким образом, в исследовании необходимо было включить по 700 пациентов в каждую группу.

Методы статистического анализа данных: анализ статистической значимости различий непрерывных переменных проведен с использованием методов параметрической статистики при нормальном распределении (ANOVA) и/или методов непараметрической статистики при иных распределениях (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона). Значимость различий категориальных переменных протестирована с помощью тестов хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего теста Фишера. Данные представлены в виде $M \pm Std$ или %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании подписали и в последующем были скринированы для участия в исследовании 1402 пациента. Исследование завершили 1385 человек, при этом 13 досрочно завершили исследование по причинам, не связанным с исследованием (рис. 2). Основными причинами выбывания из исследования стали добровольный отказ (3) и потеря для наблюдения (10).

Исходная клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1, из которой видно, что группы сравнения не отличались по возрасту, полу, средней продолжительности СД2 и ИМТ. Длительность терапии в исследовании составила в среднем $185,8 \pm 20,3$ дня в группе Галвус Мет® и $184,9 \pm 14,3$ — в группе комбинированной терапии, $p=0,314$.

Результаты исследования продемонстрировали, что для комбинированной терапии наиболее часто (445/669 (66,5%) пациентов) выбирают препараты из группы бигуанидов и производных

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика участников исследования

Параметры	Вилдаглиптин+ метформин 50/1000, (n=729)	Другая комбинация ПСП, n=669	Статистическая значимость различий, р
Возраст, лет	56,6±9,8	58,4 ±10,2	>0,05
Мужской пол, n (%)	292 (40,1)	240 (35,9)	>0,05
Женский пол, n (%)	437(59,9)	429 (64,1)	>0,05
Средняя продолжительность СД2, дни	168,7	179,8	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2±4,6	32,1±4,6	>0,05
HbA _{1c} , %	8,4±0,8	8,5±0,8	<0,01
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,9±1,9	9,1±1,9	<0,05

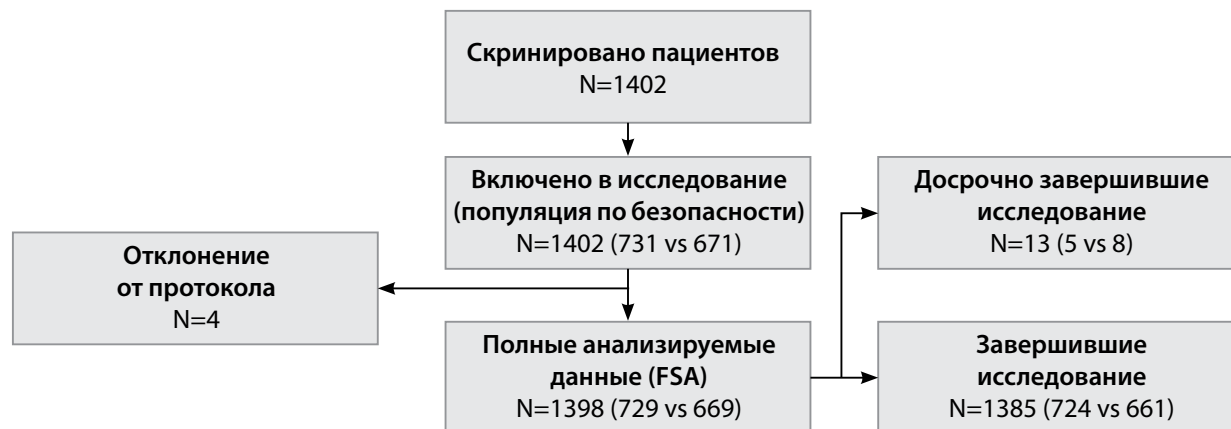


Рисунок 2. Распределение пациентов в исследовании «МАСТЕР».

сульфонилмочевины, а также бигуаниды и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (102/669 (15,2%)) (рис. 3). Наиболее часто использовали метформин как представитель класса бигуанидов и гликлазид как производное сульфонилмочевины.

Наиболее часто встречающейся комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов по международному непатентованному наименованию (МНН) в группе исследования «другая комбинация ПСП» были комбинации метформина с гликлазидом (33,2%), глибенкламидом (17,9%), глимепиридом (14,8%), дапаглифлозином (10%) и ситаглиптином (7,5%) (табл. 2).

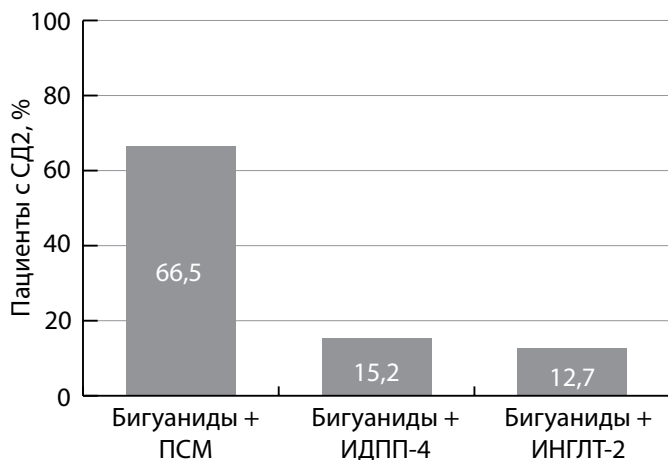


Рисунок 3. Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по группам.

ПСМ — препараты сульфонилмочевины, ИДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

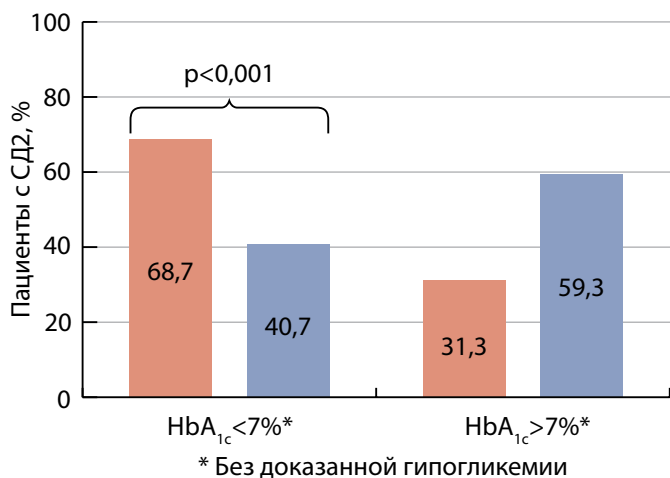
Основные результаты исследования

В исследовании «МАСТЕР» было установлено, что по окончании 6 мес наблюдения доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7,0% без доказанной гипогликемии, была статистически значимо выше среди больных СД2, получавших вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) 50/1000 (68,7%), чем среди пациентов, получавших другие комбинации ПСП (40,7%, p<0,001) (рис. 4). Разница между группами составила 28,0±2,6%.

Доля больных СД2, достигших уровня HbA_{1c} <6,5% без доказанной гипогликемии, также была достоверно выше в группе пациентов, получавших Галвус Мет®, чем

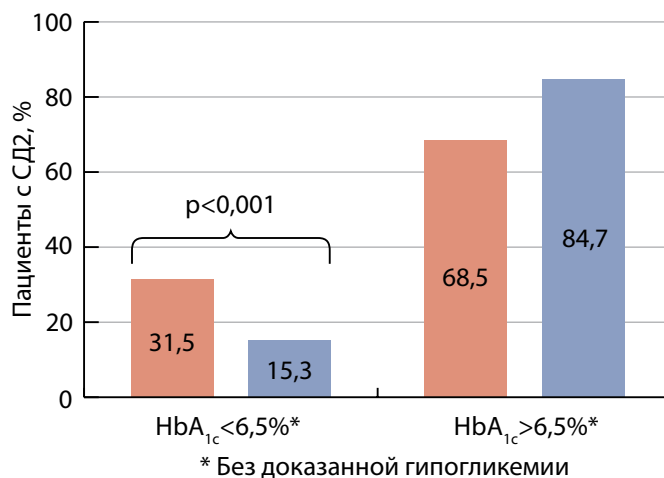
Таблица 2. Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по международному непатентованному наименованию

Комбинации пероральных сахароснижающих препаратов по МНН	Количество пациентов (N=669)
Метформин+гликлазид	222 (33,2%)
Метформин+глибенкламид	120 (17,9%)
Метформин+глимепирид	99 (14,8%)
Метформин+дапаглифлозин	67 (10,0%)
Метформин+ситаглиптин	50 (7,5%)
Метформин+алоглиптин	19 (2,8%)
Метформин+эмпаглифлозин	17 (2,5%)
Метформин+саксаглиптин	17 (2,5%)
Метформин+линаглиптин	8 (1,2%)



Галвус Мет® (n=729)
Другая комбинация (n=669)

Рисунок 4. Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших уровня гликированного гемоглобина <7,0% без доказанной гипогликемии по окончании 6 месяцев наблюдения.



Галвус Мет® (n=729)
Другая комбинация (n=669)

Рисунок 5. Доля больных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших уровня гликированного гемоглобина <6,5% без доказанной гипогликемии по окончании 6 месяцев наблюдения.

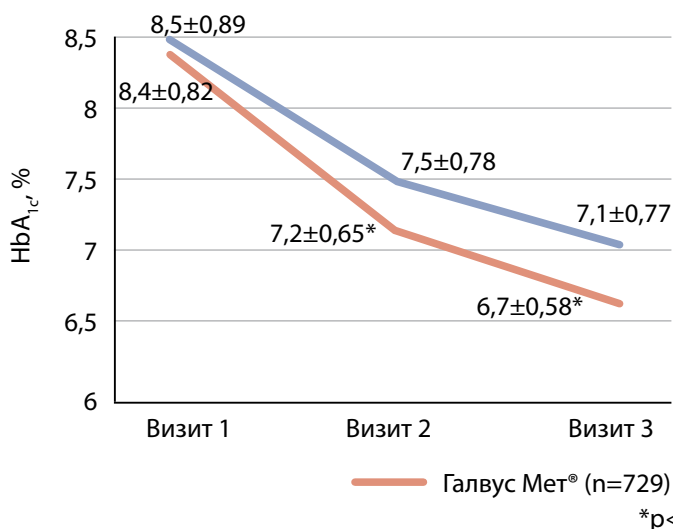
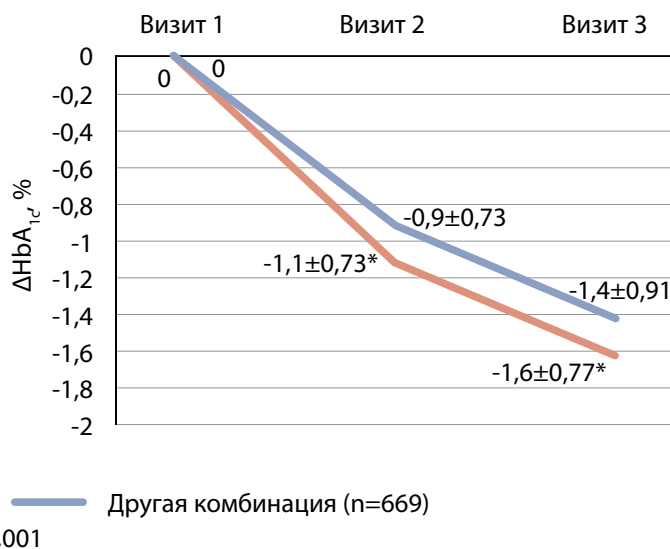


Рисунок 6. Динамика уровня гликированного гемоглобина в группах больных, получавших Галвус Мет® либо другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов.



в группе сравнения (31,5% и 15,3%, $p<0,001$ соответственно) (рис. 5).

В исследовании «МАСТЕР» также было продемонстрировано, что стартовая комбинированная терапия вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) способствует достоверно большему снижению уровня HbA_{1c} у российской популяции больных с впервые выявленным СД2 за весь период исследования по сравнению с другими комбинациями ПСП (рис. 6). Так, к 3-му визиту снижение уровня HbA_{1c} в группе Галвус Мет® составило $1,6±0,8\%$ по сравнению с $1,4±0,9\%$ в другой группе ($p<0,001$), а средний уровень HbA_{1c} достиг $6,7±0,6\%$ по сравнению с $7,1±0,8\%$ соответственно, $p<0,001$.

Результаты наблюдения показали, что стартовая комбинированная терапия препаратом вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) способствует эффективному снижению уровня ГПН у больных с впервые выявленным СД2 за весь период исследования (рис. 7). Так, к 3-му визиту дельта уровня ГПН в группе Галвус Мет® составила $-2,6±1,94$ ммоль/л, а средний уровень ГПН достиг

$6,3±0,89$ ммоль/л. В группе сравнения аналогичные показатели составили $-2,3±2,15$ ммоль/л и $6,8±1,3$ ммоль/л соответственно.

Анализ динамики массы тела относительно базовых значений показал значимую разницу между группами сравнения. Так, в группе Галвус Мет® к третьему визиту снижение массы тела составило $-3,2±3,9$ кг, а в группе «другая комбинация» $-1,3±4,8$ кг ($p<0,001$) (рис. 8). Динамика ИМТ к окончанию наблюдения относительно базовых значений статистически различалась между группами ($p<0,001$): в группе Галвус Мет® к 3-му визиту снижение составило $-1,1±1,48$ кг/м², в группе другой комбинации терапии — $-0,4±1,69$ кг/м².

Наряду с оценкой достижения и удержания показателей гликемии, в данном исследовании оценивалась и безопасность проводимой терапии вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) в сравнении с другими пероральными сахароснижающими препаратами по показателю гипогликемии. По данным опросника NHPQ были проанализированы эпизоды гипогликемии в группах сравнения.

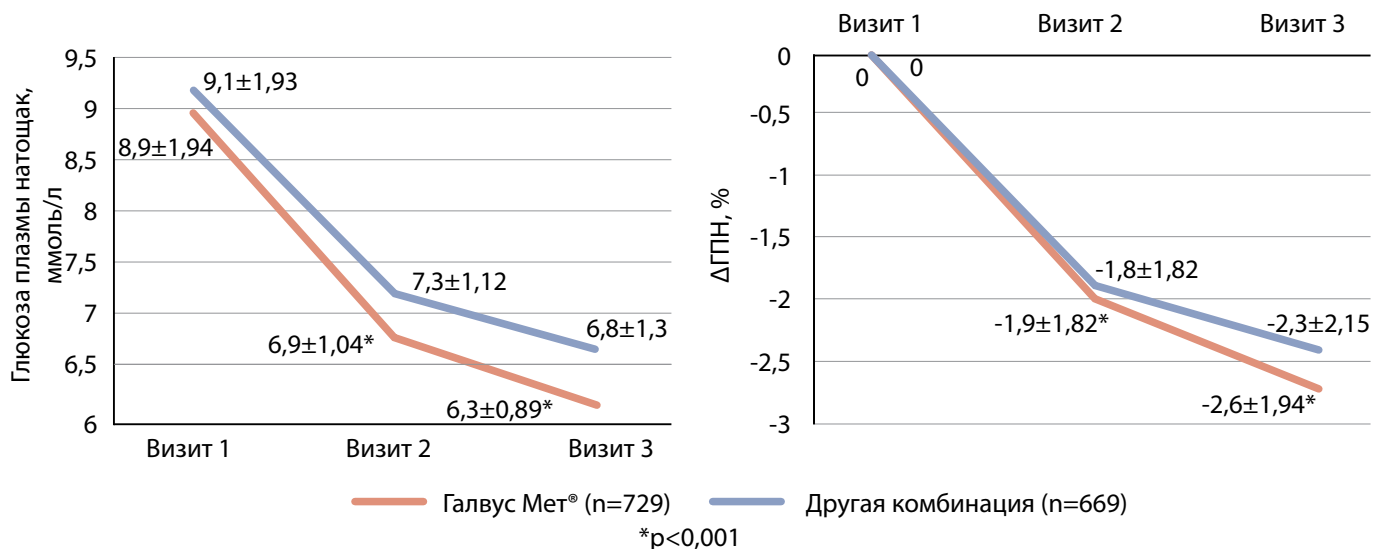


Рисунок 7. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в группах больных, получавших Галвус Мет® или другие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов.

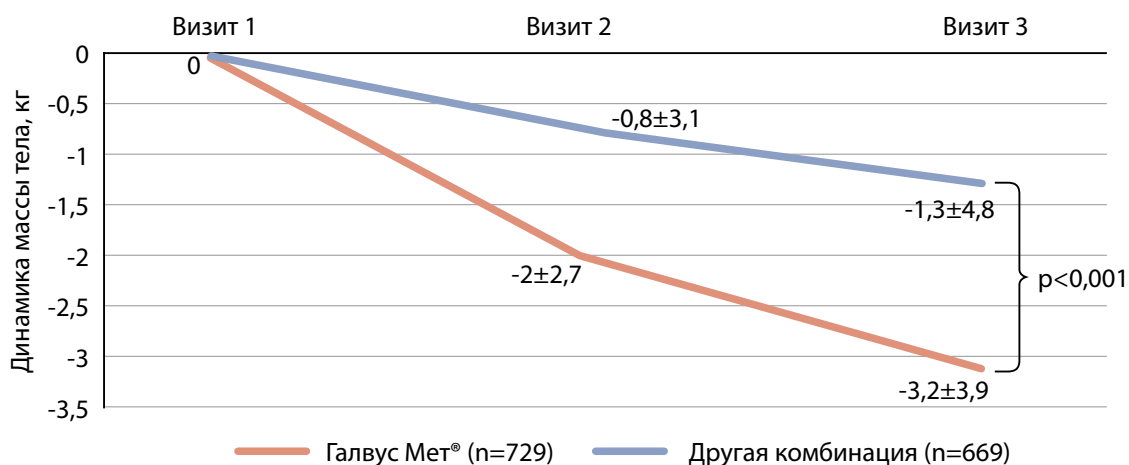


Рисунок 8. Динамика массы тела в группах сравнения.

Оценивались изменения, произошедшие за последние 7 дней перед каждым визитом. Так, на 1-м визите в группе Галвус Мет® 18 (2,5%) пациентов отметили в среднем $1,3 \pm 1,6$ эпизода гипогликемий, из них у 9 (50%) пациентов гипогликемии были подтверждены изменением уровня глюкозы крови, среднее количество подтвержденных эпизодов составило $1,9 \pm 2,0$. В группе «другая комбинация» у 64 (9,6%) пациентов было зарегистрировано в среднем $1,3 \pm 1,1$ эпизода гипогликемий на 1 пациента. При этом у 43 человек (67,2%) эпизоды были подтверждены измерением гликемии (в среднем $1,3 \pm 0,7$ подтвержденных эпизода на 1 пациента). Разница между группами на данном визите не достигла статистической значимости. Статистически значимые различия были зафиксированы к 3-му визиту (данные 77 опросников): в группе Галвус Мет® зарегистрировано $0,8 \pm 0,7$ эпизода на 1 человека против $1,4 \pm 0,8$ в группе сравнения; $p=0,037$. Статистически значимыми были и различия между группами по количеству эпизодов, подтвержденных измерением уровня гликемии: $0,5 \pm 0,5$ против $1,2 \pm 0,7$, $p=0,007$.

Анализ части опросника NHPQ, касающейся эмоционального состояния пациента после эпизода

гипогликемии, показал статистически значимые различия между группами. Более высокое количество баллов было зафиксировано в группе «другой комбинации». К окончанию наблюдения (визит 3) в группе Галвус Мет® пациенты оценили себя уставшими в среднем на $1,1 \pm 2,5$ балла, а в группе «другая комбинация» — на $3,7 \pm 3,6$ балла. Степень своей обеспокоенности пациенты в группе Галвус Мет® оценили в $1,1 \pm 2,6$ балла, а в группе сравнения — в $3,8 \pm 3,7$ балла, $p < 0,001$. Пациенты чувствовали себя расстроенными после эпизода гипогликемии на $1,1 \pm 2,6$ балла в группе Галвус Мет® и на $3,8 \pm 3,7$ балла в группе «другой комбинации», $p < 0,001$, а смущенными — на $1,1 \pm 2,6$ балла и $3,7 \pm 3,7$ балла, $p < 0,001$ соответственно.

Нежелательные явления

Анализ безопасности производился среди всех включенных в исследование пациентов — 1402. С целью оценки частоты встречаемости НЯ был определен порог 5% всех НЯ как наиболее часто встречаемых явлений. В исследовании было зарегистрировано 284 случая НЯ у 155 (11,1%) пациентов: 50 НЯ у 36 (4,9%) пациентов

в группе Галвус Мет® и 234 НЯ у 119 (17,7%) пациентов в группе «другая комбинация», $p < 0,001$. Было зарегистрировано 5 СНЯ у 5 (0,4%) пациентов: 1 СНЯ было связано с ОРВИ, 3 СНЯ у 3 (0,4%) пациентов были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертонические кризы) и одно СНЯ у 1 пациента (0,14%) было связано с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании «МАСТЕР» было продемонстрировано достижение первичной конечной точки (уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанной гипогликемии) у 68,7% пациентов, получавших вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®). Более низкая частота достижения первичной конечной точки исследования в группе больных, получавших «другую комбинированную терапию» (40,7%), возможно, обусловлена неоднородностью применявшихся в данной группе терапевтических комбинаций.

Обсуждение основного результата исследования

Применение комбинированной сахароснижающей терапии на старте терапии СД2 хорошо изучено, но на практике применяется не столь широко. Гораздо чаще лечение начинается с монотерапии с последующим добавлением сахароснижающих препаратов при потере гликемического контроля на предыдущей терапии. Между тем комбинированная сахароснижающая терапия на старте лечения СД2 отвечает потребностям коррекции множественных патофизиологических нарушений, которые имеются уже в момент постановки диагноза.

В 9-й редакции «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендовано назначение комбинированной сахароснижающей терапии на старте лечения пациентов с впервые установленным СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} , превышающим целевой на 1%. Выбор комбинации сахароснижающих препаратов индивидуален и зависит от клинической ситуации [8].

Полученные результаты продемонстрировали, что к окончанию наблюдения 55,3% пациентов (среди всех больных, участвовавших в наблюдательной программе) достигли уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ без доказанной гипогликемии.

Ранее проведенные исследования комбинации вилдаглиптина с метформином показали, что применение 50 мг вилдаглиптина дважды в день и 1000 мг метформина дважды в день позволило достичь уровня $HbA_{1c} < 7\%$ у 55% пациентов [7]. Метаанализ (К. Esposito и соавт., 2011) 43 рандомизированных клинических исследований применения и-ДПП-4 показал, что примерно у 40% участников был достигнут уровень $HbA_{1c} < 7\%$ [10].

Стартовая терапия комбинированным препаратом Галвус Мет® способствует снижению HbA_{1c} на 1,6% за 6 мес наблюдения, снижению массы тела на 3,2 кг, а также достижению контроля гликемии с целевым $HbA_{1c} < 6,5\%$ без доказанных гипогликемий у 31,5% пациентов.

Исследование «МАСТЕР» показало низкую частоту гипогликемий (0,4% пациентов) на фоне терапии

вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®), а также продемонстрировало положительное влияние исследуемой терапии на эмоциональное состояние пациента относительно ожидаемых гипогликемий. Исследуемая схема терапии продемонстрировала хороший профиль безопасности и переносимости.

Результаты исследования «МАСТЕР» подтверждают актуальность раннего назначения комбинированной терапии у больных СД2 и согласуются с выводами исследования VERIFY. Ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином имеет очевидные преимущества с позиций патофизиологического подхода, а также с точки зрения достижения и удержания целевых уровней гликемии. Между тем в исследовании «МАСТЕР» пациенты имели более высокий стартовый уровень HbA_{1c} , чем в исследовании VERIFY, и, очевидно, находились на более поздней стадии патофизиологических нарушений, характерных для СД2. Несмотря на это, использование комбинации вилдаглиптин+метформин и в этом случае продемонстрировало очевидные преимущества в достижении целей терапии по сравнению с комбинациями других ПСП.

Таким образом, комплексный патофизиологический подход с использованием комбинации препаратов, воздействующих на максимальное количество звеньев патогенеза СД2 (вилдаглиптин+метформин), показывает высокую эффективность в терапии пациентов с небольшой продолжительностью заболевания в исследовании «МАСТЕР». При этом, с учетом результатов исследования VERIFY, можно говорить о том, что использование комбинации вилдаглиптин+метформин на еще более ранней стадии прогрессирования заболевания позволяет реализовать максимальные преимущества данного подхода.

На основании результатов исследования «МАСТЕР» комбинация вилдаглиптин+метформин в фиксированной дозировке 50/1000 мг может быть рекомендована к широкому использованию в качестве стартовой сахароснижающей терапии для больных СД2 с момента постановки диагноза.

Ограничения исследования

Методы описательной статистики, предположения и подходы к проведению анализа в данной наблюдательной программе были основаны на наиболее часто применяющихся статистических методах. В целом интерпретация результатов, в том числе степень достоверности, включала определение степени и возможности отклонения. Также с учетом неинтервенционного характера исследования некоторые данные отсутствовали и не заменялись. Основным критерием было завершение наблюдения в рамках программы. В связи с этим анализ проводился по фактически полученным данным.

Пациенты заполняли опросники NHPQ на каждом визите без вмешательства исследователя и без учета ранее предоставленной информации. В силу забывчивости данные могли быть повторены или не суммированы. В связи с чем интерпретация данных о количестве эпизодов имеет ограничения. В остальном пациенты описывали свое состояние, что не влияет на интерпретацию данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях реальной клинической практики стартовая терапия вилдаглиптин+метформин (Галвус Мет®) 50/1000 мг продемонстрировала лучшую эффективность и безопасность по показателям достижения гликемического контроля, динамики HbA_{1c}, влияния на массу тела, частоты гипогликемических состояний в сравнении с другой комбинированной пероральной сахароснижающей терапией (включая такие комбинации, как метформин+глимепирид, метформин+гликлазид, метформин+дапаглифлозин и т.д.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Новартис», Россия.

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

Участие авторов. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зиллов А.В. — дизайн статьи, анализ литературы, интерпретация результатов, написание текста статьи, редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF DIABETES ATLAS 9th edition 2019 [internet]. Available from: URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — № 10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive* 2019;10:4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. UKPDS 28: A Randomized Trial of Efficacy of Early Addition of Metformin in Sulfonylurea-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(1):87-92. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.87>
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
6. Демидов Н.А., Котешкова О.М., Балберова М.А., Анциферов М.Б. Старт терапии сахарного диабета 2 типа с фиксированной комбинацией. Метформин с вилдаглиптином или с глибенкламидом, есть ли разница? // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — №14. — С. 47-53. [Demidov NA, Koteschkova OM, Balberova MA, Antsiferov MB. Pharmateca. 2019;26(14):47-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.47-53>
7. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. 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)
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № S1. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
9. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):506-515. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01040.x>
10. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):594-603. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидов Николай Александрович**, к.м.н. [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; адрес: 108811, г. Московский, мкр. 3, стр. 7. [address: 7 bld., 3 microdist., Moscovskii city, Moscow, 108811, Russian Federation]; телефон: 8 (906) 043-48-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Зиллов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN:5875-1247; e-mail: avzilov@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зиллов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин+метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 514-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12508>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidov NA, Antsiferov MB, Zilov AB. Results of a clinical trial of the efficacy and safety of vildagliptin and metformin fixed combination in real clinical practice in Russia (MASTER study). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):514-522. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12508>