

Эффективность и безопасность вилдаглиптина в клинической практике: результаты исследования PROVIL

Расширенный реферат статьи Blüher M., et al. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice — results of the PROVIL-study // World J Diabetes 2012, 3 (9), 161–169.

Реферат подготовлен И.В. Полуобяриновой

Цель: изучение эффективности и безопасности вилдаглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами в клинической практике в Германии.

Методы: в данное проспективное открытое наблюдательное исследование лечащими врачами были отобраны пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), получавшие ранее монотерапию пероральным сахароснижающим препаратом, для приема вилдаглиптина и метформина (когорта 1), вилдаглиптина с метформином в фиксированной комбинации (ФК) (когорта 2) или другой двойной комбинации пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (когорта 3). В соответствии с обычной клинической практикой осмотры проводились каждые 3 месяца: исходно, примерно через 3 месяца и примерно через 6 месяцев. Регистрируемыми в исследовании характеристиками являлись данные о демографии и диагнозе, анамнез СД 2 типа, данные о гликемическом контроле, жизненные показатели, сведения о ранее назначавшейся и сопутствующей терапии и заболеваниях. Эффективность оценивалась по изменению уровня гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак (ГПН) через 3 и 6 месяцев после начала двойной комбинированной терапии. Безопасность оценивалась по регистрируемым нежелательным явлениям и измерению определенных лабораторных показателей (сывороточного креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы).

Результаты: в период с октября 2009 г. по январь 2011 г. в общей сложности 3881 пациент были включены в исследование. Поскольку 47 пациентов были исключены из-за нарушения протокола, в статистический анализ были включены 3834 пациента. Не было отмечено существенных отличий между тремя когортами в отношении возраста, массы тела и индекса массы тела. Средняя продолжительность диабета составляла около 6 лет, и средний уровень HbA_{1c} был в диапазоне 7,6–7,9 % в начале исследования. Сведения о сахароснижающей терапии были получены у 3648 пациентов. Пациенты получали вилдаглиптин как дополнение к метформину ($n = 603$), вилдаглиптин + метформин (ФК) ($n = 2198$) или другие ПССП, включая комбинации метформина с препаратами сульфонилмочевины ($n = 370$), с глитазонами ($n = 123$), с другими ингибиторами дипептидилпептидазы-4 ($n = 99$). После 6 месяцев лечения абсолютное снижение уровня HbA_{1c} (среднее \pm СО) было значительно более выраженным у пациентов, получавших вилдаглиптин с метформином ($-0,9\% \pm 0,04\%$) и фиксированную комбинацию вилдаглиптин + метформин (ФК) ($-0,9\% \pm 0,03\%$), чем у пациентов, получавших другие ПССП ($-0,6\% \pm 0,04\%$, $p < 0,0001$). Кроме того, значимые различия между когортами наблюдались в отношении улучшения уровня ГПН через 6 месяцев лечения (вилдаглиптин как дополнение к метформину: $-1,6$ ммоль/л \pm $0,1$ ммоль/л; вилдаглиптин + метформин (ФК): $-1,7$ ммоль/л \pm $0,05$ ммоль/л; другие ПССП: $-1,16$ ммоль/л \pm $0,08$ ммоль/л для ($p < 0,0001$)). Умеренное снижение массы тела (абсолютное различие между исходным и последним измерением: среднее \pm СО) наблюдалось у пациентов во всех когортах (вилдаглиптин как дополнение к метформину: $-1,4$ кг \pm $0,17$ кг; вилдаглиптин + метформин (ФК): $-1,7$ кг \pm $0,09$ кг; другие ПССП: $-0,8$ кг \pm $0,13$ кг). Не было отмечено существенных различий по нежелательным явлениям (НЯ) и другим параметрам безопасности между когортами. При выполнении дополнительного анализа с учетом возраста (пациенты моложе 65 лет в сравнении с пациентами от 65 лет и старше) не было отмечено значимых различий по наиболее распространенным НЯ между двумя возрастными группами, и профиль НЯ был сходным с таковым в общей популяции пациентов.

Заключение: клиническая практика подтвердила, что вилдаглиптин является эффективным и хорошо переносится в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире и станет одной из самых сложных проблем в области здравоохранения в XXI веке [1].

Предполагается, что к 2030 г. мировая распространенность диабета среди взрослых (в возрасте 20–79 лет) будет составлять 7,7 %, затрагивая 439 млн людей [2]. Таким образом, в дополнение к профилактическим мерам, таким как изменение образа жизни

ни, для управления СД 2 типа будут необходимы эффективные и безопасные методы лечения.

До настоящего времени метформин был рекомендован Американской диабетической ассоциацией [3] и широко использовался как сахароснижающий

препарат первой линии выбора [4]. Тем не менее прогрессирующие лежащих в основе заболевания патогенетических факторов, несмотря на лечение метформином, у пациентов с СД 2 типа часто требует дополнительного назначения сахароснижающих препаратов [5]. Таким образом, стратегия терапии СД 2 типа изменилась в сторону комбинации метформина с различными препаратами с другим механизмом действия. Пероральные сахароснижающие препараты, которые могут быть использованы в комбинации с метформином или отдельно, включают ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающие чувствительность α - и β -клеток к глюкозе за счет повышения концентрации активного ГПП-1 [6]. Вилдаглиптин является ингибитором ДПП-4, который, как было показано, улучшает контроль гликемии (без увеличения массы тела и гипогликемий) в комбинации с метформином [7]. В целом ряде клинических исследований было доказано, что вилдаглиптин является эффективным и безопасным препаратом как при монотерапии, так и в комбинации с метформином [8–11]. При сравнении с соответствующими режимами монотерапии, комбинация метформина и вилдаглиптина обеспечивала более высокую эффективность, в то же время демонстрируя сопоставимый общий профиль переносимости и низкий риск гипогликемии [12, 13].

Данные об эффективности и безопасности вилдаглиптина были получены из клинических исследований, которые, как правило, проводились в строго регулируемых условиях протокола, вследствие чего не могли отражать реальную практику лечения диабета. Наблюдательные исследования были предложены в качестве инструмента, дополняющего рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности терапевтических стратегий в условиях клинической

практики [14]. Наблюдательные исследования важны для обнаружения редких или отсроченных побочных эффектов лечения, а также понимания эффективности в повседневной медицинской практике [14, 15].

Для получения более подробной информации о реальных условиях применения вилдаглиптина для лечения СД 2 типа в Германии, было проведено большое наблюдательное исследование PROVIL (Pill burden and compliance in type-2 diabetic patients treated with vildagliptin). Целью данного исследования являлось изучение терапевтической эффективности, безопасности и медикаментозной нагрузки комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином («вилдаглиптин как дополнение к метформину», GALVUS®) и фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (GALVUS MET®, «вилдаглиптин + метформин в одной таблетке (ФК)») по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование PROVIL было проведено как открытое наблюдательное многоцентровое с октября 2009 г. по январь 2011 г. в условиях практической деятельности 867 врачей общей практики и терапевтов Германии. Исследование было зарегистрировано и проведено в соответствии с действующими нормативными требованиями и рекомендациями. Насколько это возможно в условиях наблюдательного неинтервенционного исследования, эта работа была проведена в соответствии со стандартами ICH-GCP. Письменное информированное согласие было получено у всех включенных пациентов. Участвующие врачи получили компенсацию за ведение документации на каждого пациента в соответствии с официальной шкалой гонораров врачей. Исследование было одобрено комите-

том по этике Лейпцигского университета. Участие в этом исследовании не влияло на индивидуальное лечение в соответствии с медицинскими потребностями пациентов. Не оказывалось влияния на процедуры и решения врачей, частота и объем обследований должен был соответствовать обычной клинической практике. Дополнительные обследования, выходящие за привычные рамки, не требовались.

Исследовательская популяция

Всего 3881 человек были отображены среди пациентов 867 практикующих врачей. В данное неинтервенционное исследование включались пациенты обоого пола с СД 2 типа, соответствующие следующим критериям: пациенты, которые получали пероральную монотерапию и имели на этом фоне недостаточный контроль СД 2 типа по мнению врача и кому, таким образом, требовался перевод на терапию вилдаглиптином в дополнение к метформину, фиксированную комбинацию вилдаглиптин + метформин или другую двойную комбинированную терапию ПССП. Поскольку это было обсервационное исследование, все пациенты получали лечение на основе обычной клинической практики. Не применялись никакие особые критерии исключения. Для получения достаточного числа пациентов в каждую когорту лечения в исследовании регистрировались пациенты, получающие вилдаглиптин как добавление к метформину (когорта 1) и вилдаглиптин + метформин ФК (когорта 2) против других ПССП (когорта 3).

Дизайн и оценка исследования

Продолжительность исследования составила около 6 месяцев. В соответствии с обычной практикой обследование пациентов проводилось трижды: исходно (первый визит), примерно через 3 месяца и примерно через 6 месяцев. Параметры, регистрируемые в исследовании, включали данные о демографии и диагнозе,

анамнез СД 2 типа, показатели гликемического контроля и лабораторные показатели, назначение которых проводилось независимо от данного исследования (HbA_{1c}, уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), креатинин сыворотки, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинкиназа), жизненные показатели, сведения о ранее назначавшейся и сопутствующей терапии и заболеваниях. Через 3 и 6 месяцев повторно оценивали вес, жизненные показатели, параметры контроля СД и лабораторные показатели. Кроме того, регистрировались изменения в сахароснижающей терапии, преждевременное прекращение приема и возникновение нежелательных явлений (НЯ). Через 6 месяцев лечащим врачом оценивалась эффективность и переносимость пероральной двойной комбинированной сахароснижающей терапии и регистрировалось ее продолжение.

Так как в исследовании допускалось использование только пероральных сахароснижающих препаратов, не было необходимости в ежедневном измерении уровня глюкозы крови. В данном наблюдательном исследовании дополнительные измерения глюкозы крови не были включены с целью соответствия реальной клинической практике.

Данные всех форм документации были исследованы на правдоподобность отделом менеджмента данных. Кроме того, в определенном проценте (2 %, т.е. 28 центров в соответствии с общепринятой практикой в Германии [16]) случайным образом выбранных центров исследования было проведено сравнение форм документации с исходными документами во время очного мониторинга.

Статистический анализ

В соответствии с предопределенным планом статистического анализа, оценка была проведена с использованием основных мето-

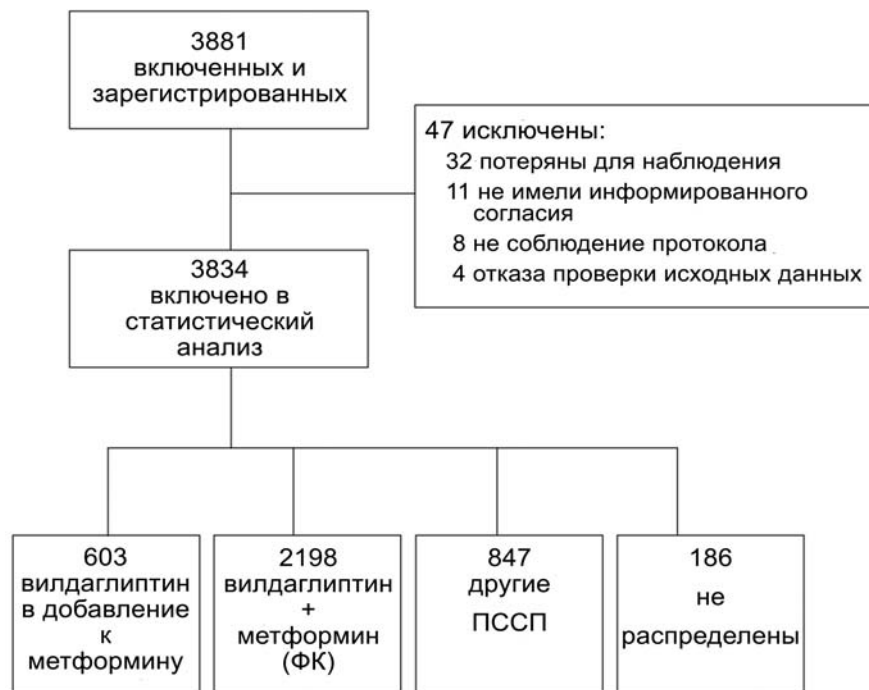


Рис. 1. Схема исследования. Распределение пациентов по группам в течение исследования. Всего 3881 пациент соответствовал критериям включения/исключения и был включен в исследование. 3834 пациента завершили исследование и были включены в статистический анализ. ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ФК — фиксированная комбинация в одной таблетке

дов описательной статистики. Разница в частоте развития НЯ между когортами была протестирована с использованием теста χ^2 , а изменения уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак были проанализированы с помощью теста Крускала-Уоллиса. Поскольку были использованы статистические методы, их результаты следует понимать как описательные, а не подтверждающие. Статистическая оценка проводилась с использованием SAS® версии 9.2 для Windows (SAS Institute, Cary, NC). В анализ не включались пациенты, прекратившие лечение по любой причине, данные которых были недоступны для анализа.

Результаты

Всего в данное исследование было отобрано 3881 пациент. Из них 3834 были включены в статистический анализ, поскольку 47 были исключены (рис. 1). Примерно 2801 пациент получали вилдаглиптин в виде либо допол-

нения к метформину (n = 603), либо фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин (n = 2198). 847 человек принимали другую комбинированную терапию ПССП. Для 186 пациентов распределение в одну из этих трех когорт оказалось невозможным из-за противоречивой информации, указанной лечащим врачом.

В когорте вилдаглиптина, добавленного к метформину, чаще всего суточная доза препаратов составляла 100 мг (50 мг два раза в день) вилдаглиптина и 2000 мг метформина (20,2 % пациентов), далее 50 мг (50 мг 1 раз в сутки) вилдаглиптина и 1000 мг метформина (15,6 %) и 50 мг (50 мг 1 раз в день) вилдаглиптина и 2000 мг метформина (13,1 %). В когорте фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин суточная доза исходно составляла 50 мг / 850 мг два раза в день у 31,8 % пациентов и 50 мг / 1000 мг два раза в день у 63,9 % пациентов.

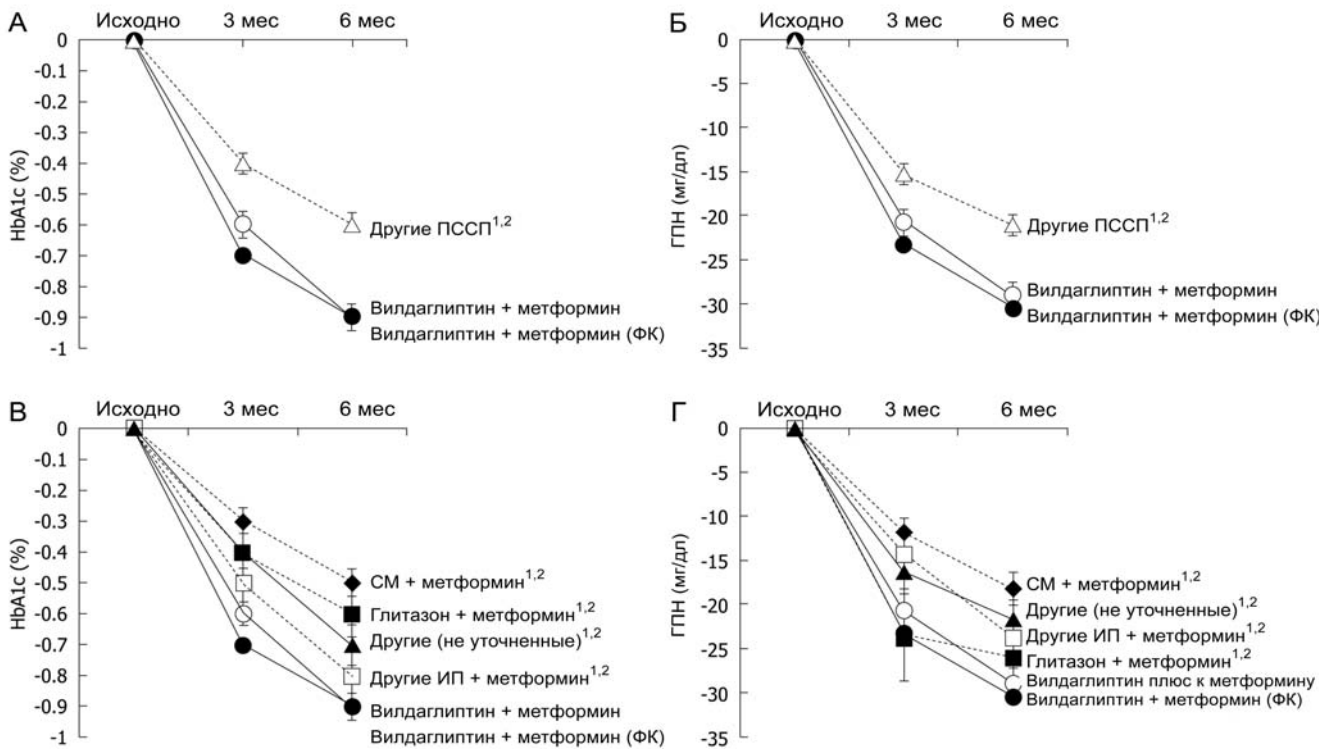


Рис. 2. Различия в уровне HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак через 3 и 6 месяцев лечения. А: изменения HbA_{1c} в группах вилдаглиптина в комбинации с метформинном и комбинированной терапии другими пероральными сахароснижающими препаратами; Б: изменения глюкозы плазмы натощак (ГПН) в группах вилдаглиптина в комбинации с метформинном и при комбинированной терапии другими ПССП; В: различия в уровне HbA_{1c} во время лечения — вилдаглиптином в дополнение к метформину, вилдаглиптин + метформин (фиксированная комбинация в одной таблетке) и другими сахароснижающими препаратами (отдельно по классам препаратов); Г: различия в уровне ГПН за время лечения — вилдаглиптином в дополнение к метформину, вилдаглиптин + метформин (ФК) и другими сахароснижающими препаратами (отдельно по классам препаратов).

¹ Статистически значимое различие с вилдаглиптином, добавленным к метформину через 6 месяцев терапии.

² Статистически значимое различие с ФК вилдаглиптин + метформин через 6 месяцев лечения. ИП — инкретиновая терапия

Демография

Между тремя лечебными когортами не было значимых различий в отношении возраста, массы тела и ИМТ (табл. 1). В среднем в начале исследования стаж СД 2 типа у пациентов составлял около 6 лет, а средний уровень HbA_{1c} находился в диапазоне от 7,6 до 7,9 %.

Во всех трех когортах в начале исследования наиболее распространены сопутствующими препаратами в дополнение к сахароснижающей терапии были средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (от 66,2 до 73,2 % пациентов), на опорно-двигательный аппарат (от 23,1 до 24,6 %), пищеварительный тракт и обмен веществ (от 20,3 до 25,6 %), кровь и кроветворные органы (от

19,2 до 21,2 %), а также на нервную систему (от 19,0 до 22,9 % пациентов).

Применявшаяся в ходе исследования пероральная сахароснижающая терапия представлена в табл. 2. Помимо свободной и фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина, пациенты в данном исследовании получали комбинации метформина с препаратами сульфонилмочевины (n = 370), глитазонами (n = 123) или другими ингибиторами ДПП-4 (n = 99).

Эффективность

Эффективность вилдаглиптина, добавленного к метформину, фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин и других сахароснижающих препаратов

оценивалась по изменению уровня HbA_{1c} и ГПН.

Уровень HbA_{1c} значительно снижался через 3 и 6 месяцев во всех трех терапевтических когортах (среднее ± СО через 6 месяцев: вилдаглиптин в дополнение к метформину -0,9 % ± 0,04 %; фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин -0,9 % ± 0,03 %; другие ПССП -0,6 % ± 0,04 % (рис. 2А). При использовании теста Крускала-Уоллиса попарные сравнения когорт показали статистически значимые различия между комбинированной терапией вилдаглиптином и метформинном (свободная и фиксированная комбинация) и когортой ПССП как через 3, так и через 6 месяцев лечения (все значения p < 0,0001).

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

Характеристики	Вилдаглиптин в дополнение к метформину		Вилдаглиптин + метформин (ФК)		Другие ПССП	
	n	среднее ± СО или n (%)	n	среднее ± СО или n (%)	n	среднее ± СО или n (%)
Пол						
мужской		338 (56,1)		1247 (56,7)		436 (51,5)
женский		263 (43,6)		938 (42,7)		404 (47,7)
Возраст (годы)						
общий	578	63,0 ± 11,1	2115	62,4 ± 10,6	819	63,2 ± 11,0
мужчины	324	62,1 ± 10,8	1200	61,4 ± 10,2	422	62,5 ± 11,0
женщины	252	64,1 ± 11,5	902	63,7 ± 11,0	392	64,0 ± 11,0
Вес (кг)						
общий	601	89,3 ± 16,8	2183	90,6 ± 17,5	836	87,9 ± 16,5
мужчины	337	93,7 ± 16,3	1239	95,1 ± 17,0	432	92,3 ± 15,6
женщины	262	83,7 ± 15,7	931	84,6 ± 16,3	397	83,0 ± 16,0
ИМТ (кг/м ²)						
общий	601	30,6 ± 5,3	2181	31,1 ± 5,5	836	30,3 ± 5,2
мужчины	337	30,4 ± 5,0	1239	30,7 ± 5,1	432	29,8 ± 4,7
женщины	262	30,9 ± 5,6	929	31,6 ± 6,0	397	30,8 ± 5,6
Сниженный/нормальный вес (ИМТ < 25)		70 (11,6)		174 (8,0)		90 (10,8)
Избыточный вес/ожирение (ИМТ ≥ 25)		531 (88,4)		2007 (92,0)		746 (89,2)
Средняя продолжительность СД 2 типа (годы)	556	6,2 ± 5,3 (медиана: 5,0)	2010	6,2 ± 5,1 (медиана: 5,0)	588	5,9 ± 5,2 (медиана: 4,5)
< 1		78 (14,0)		235 (11,7)		93 (15,8)
≥ 1 и < 5		197 (35,4)		771 (38,4)		215 (36,6)
≥ 5		281 (50,5)		1004 (50,0)		280 (47,6)
HbA _{1c} (%)	597	7,8 ± 1,2	2186	7,9 ± 1,3	832	7,6 ± 1,2
< 6,5		43 (7,2)		150 (6,9)		91 (10,9)
≥ 6,5 и < 7,5		222 (37,2)		747 (34,2)		357 (42,9)
≥ 7,5 и < 10		300 (50,3)		1119 (51,2)		353 (42,4)
≥ 10		32 (5,4)		167 (7,6)		31 (3,7)
Глюкоза плазмы натощак (мг/дл)	560	158,6 ± 47,2	2091	160,4 ± 49,0	797	151,3 ± 46,5
Сывороточный креатинин (мкмоль/л)	552	82,4 ± 21,4	2053	82,2 ± 19,0	769	84,4 ± 22,8

Число пациентов (n), представленное в таблице, соответствует количеству пациентов, для которых были получены данные по соответствующим параметрам, и, таким образом, отличается от количества пациентов в когорте по данным рис. 1. ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ФК — фиксированная комбинация в одной таблетке.

Таблица 2. Пероральная сахароснижающая терапия

Тип терапии	n (%)
Общее число пациентов	3648
Метформин + вилдаглиптин	603 (16,5)
Метформин + вилдаглиптин (ФК)	2198 (60,3)
Метформин + производное сульфонилмочевины	370 (10,1)
Глибенкламид/метформин	96 (2,6)
Глимепирид/метформин	241 (6,6)
Гликвидон/метформин	1 (< 0,1)
Натеглинид/метформин	2 (0,1)
Репаглинид/метформин	30 (0,8)
Метформин + глитазоны	123 (3,4)
Пиоглитазон/метформин	99 (2,7)
Росиглитазон/метформин	24 (0,7)
Метформин + другие ингибиторы ДПП-4	99 (2,7)
Саксаглиптин/метформин	7 (0,2)
Ситаглиптин/метформин	92 (2,5)
Другие ¹	255 (7,0)

¹ Группа «Другие» кроме того включала пациентов, для которых в данном исследовании лечащим врачом не была зарегистрирована информация о назначенной терапии, а также пациентов, получавших согласно записям врача один препарат, несмотря на то, что в исследование должны были быть включены лишь принимающие двойную терапию. ФК — фиксированная комбинация в одной таблетке; ДПП-4 — дипептидил пептидаза-4.

Концентрация ГПН значительно снижалась во всех трех группах лечения через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходными значениями [среднее ± СО через 6 месяцев: вилдаглиптин в дополнение к метформину: $-1,6$ ммоль/л ± $0,1$ ммоль/л; фиксированная комбинация вилдаглиптин + метформин: $-1,7$ ммоль/л ± $0,05$ ммоль/л, другие ПССП: $-1,16$ ммоль/л ± $0,08$ ммоль/л (рис. 2Б)]. Пациенты, получавшие вилдаглиптин в дополнение к метформину и фиксированную комбинацию вилдаглиптин + метформин, продемонстрировали более выраженное снижение уровня ГПН через 3 и 6 месяцев лечения, чем те, кто получали другие варианты двойной комбинированной терапии ПССП (все значения $p < 0,0001$).

Абсолютные изменения уровня HbA_{1c} между исходным значением и через 6 месяцев были более выражены для групп вилдаглиптина в дополнение к метформину и ФК вилдаглиптин + метформин, чем для других ПССП (рис. 2В). Тест Крускала-Уоллиса показал, что различия между вилдаглиптином, добавленным к метформину, и метформином в комбинации с другими сахароснижающими препаратами были статистически значимыми через 6 месяцев лечения (препараты сульфонилмочевины: $p < 0,0001$; глитазоны: $p < 0,0001$; другая инкретиновая терапия: $p = 0,0327$; другие препараты: $p = 0,0020$). Сходные различия наблюдались при сравнении фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин с метформином в комбинации с другими препаратами (препараты сульфонилмочевины: $p < 0,0001$; глитазоны: $p < 0,0001$; другая инкретиновая терапия: $p = 0,0046$; другие препараты: $p < 0,0001$).

Снижение уровня ГПН было более выраженным в когортах пациентов, получавших вилдаглиптин как дополнение к метформину и фиксированную комбинацию вилдаглиптин + метформин по сравнению с другими ПССП (рис. 2Г). Через 6 месяцев статис-

Таблица 3. Изменение HbA_{1c} у пациентов со значением HbA_{1c} ≥ 6,5 % на исходном визите, n (%)

Изменения	Вилдаглиптин в дополнение к метформину	Вилдаглиптин + метформин (ФК)	Другие ПССП
Пациенты с уровнем HbA _{1c} ≥ 6,5 % на исходном визите	n = 553	n = 2033	n = 741
Пациенты с улучшением HbA _{1c} в сравнении с исходным значением на последнем контрольном визите	319 (57,7)	1242 (61,1)	336 (45,3)
Из них пациенты со значением HbA _{1c} < 6,5 % на последнем контрольном визите	140 (25,3)	477 (23,5)	147 (19,8)

ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ФК — фиксированная комбинация в одной таблетке.

тически значимые различия при сравнении метформина в комбинации с соответствующими ПССП были отмечены как для вилдаглиптина в дополнение к метформину (препараты сульфонилмочевины: $p < 0,0001$; глитазоны: $p = 0,0219$; другая инкретиновая терапия: $p = 0,0203$; другие препараты: $p = 0,0078$ в тесте Крускала-Уоллиса), так и для ФК вилдаглиптин + метформин (препараты сульфонилмочевины: $p < 0,0001$; глитазоны: $p = 0,0054$; другая инкретиновая терапия: $p = 0,0048$; другие препараты: $p = 0,0004$ в тесте Крускала-Уоллиса).

При анализе подгруппы пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} ≥ 6,5 % было обнаружено, что 57,7 % пациентов в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину и 61,1 % в когорте ФК вилдаглиптин + метформин имели улучшение на последнем контрольном визите, тогда как в когорте других ПССП лишь у 45,3 % пациентов было отмечено улучшение за тот же период времени (табл. 3). Всего 25,3 % в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину, 23,5 % в ФК вилдаглиптин + метформин и 19,8 % в когорте других ПССП достигли уровня HbA_{1c} < 6,5 % на последнем контрольном визите.

У пожилых пациентов (от 65 лет и старше) HbA_{1c} и ГПН снизились по сравнению с исходными значениями во всех трех лечебных когортах. Для HbA_{1c} абсолютное различие между исходным значением и последним контролем у пожилых пациентов было больше при добавлении вилдаглиптина к метформину (-0,7 % ± 0,06 %) и ФК вилдаглиптин + метформин (-0,8 % ± 0,04 %), чем в когорте других сахароснижающих препаратов

(-0,5 % ± 0,04 %). Сходным образом абсолютные изменения ГПН (среднее ± СО) были более выражены в когортах добавления вилдаглиптина к метформину (-1,5 ммоль/л ± 0,15 ммоль/л) и ФК вилдаглиптин + метформин (-1,5 ммоль/л ± 0,08 ммоль/л), чем в когорте других ПССП (-0,87 ммоль/л ± 0,12 ммоль/л). СНЯ и НЯ не отличались от популяции более молодых пациентов. Была зарегистрирована лишь одна симптоматическая гипогликемия в когорте ФК вилдаглиптин + метформин.

Умеренное снижение массы тела (абсолютное различие между последним контролем и исходным значением, среднее ± СО) наблюдалось у пациентов всех когорт (вилдаглиптин в дополнение к метформину: -1,4 кг ± 0,17 кг, медиана -1,0 кг; ФК вилдаглиптин + метформин: -1,7 кг ± 0,09 кг, медиана -1,0 кг; другие ПССП: -0,8 кг ± 0,13 кг, медиана 0,0 кг). Не было различий в динамике массы тела между более молодыми и пожилыми пациентами по всем когортам.

Безопасность и переносимость
Всего 50 пациентов (8,3 %) в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину сообщили о 77 НЯ, у 209 пациентов (9,5 %) в когорте ФК вилдаглиптин + метформин было зарегистрировано 336 НЯ, и 67 пациентов (7,9 %) в когорте других ПССП сообщили о 77 НЯ. Для сравнения частоты НЯ между тремя когортами был проведен χ^2 -тест: статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p = 0,3185$) (табл. 4). Было зарегистрировано лишь три случая гипогликемических событий: «гипогликемия» у одного пациента в когорте ФК вилдаглиптин + метфор-

мин и «снижение глюкозы крови» у одного пациента когорты ФК вилдаглиптин + метформин и у одного пациента когорты других ПССП.

Для оценки печеночной безопасности терапии проводилось изучение изменения в динамике уровня специфических печеночных лабораторных параметров (общего билирубина, АЛТ, АСТ) и анализ зарегистрированных печеночных НЯ и СНЯ. Для общего билирубина, АЛТ и АСТ за время исследования не было отмечено значимых изменений. Тем не менее лабораторные значения отсутствовали у значительного процента пациентов (в диапазоне от 35 до почти 70 % пациентов в зависимости от когорты и лабораторного параметра). Всего 129 из 3834 пациентов (3,4 %) прекратили лечение: 31 из 603 пациентов (5,1 %) в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину, 73 из 2198 пациентов (3,3 %) в когорте ФК вилдаглиптин + метформин и 21 из 847 пациентов (2,5 %) в когорте других сахароснижающих препаратов. В когортах вилдаглиптина в свободной и фиксированной комбинации с метформином наиболее частыми причинами прекращения терапии были неадекватный гликемический контроль (45,2 и 34,2 % пациентов соответственно), а также изменение терапии в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину (38,7 % пациентов) и НЯ в когорте ФК вилдаглиптин + метформин (31,5 %). В когорте других ПССП наиболее частыми причинами прекращения терапии были изменение терапии (57,1 % пациентов) и неадекватный гликемический контроль (38,1 % пациентов).

За период наблюдения четыре пациента умерли: один пациент в когорте вилдаглиптина в дополнение к метформину (причина: злокачественное новообразование легкого, не связанное с лечением) и три пациента в когорте ФК вилдаглиптин + метформин (причины: судороги и новообразование головного мозга, не связанные с лечением; сердечная

недостаточность, рак желчного протока и остановка сердца, не связанные с лечением; и смерть, взаимосвязь которой с терапией не была оценена).

При проведении дополнительного анализа по возрасту (пациенты моложе 65 лет в сравнении с пациентами в возрасте 65 лет и старше) не было выявлено значимых различий по наиболее распространенным НЯ между двумя возрастными группами и профиль НЯ был сходным с общей популяцией.

Обсуждение

Данное исследование было проведено для получения реальных данных о безопасности и эффективности вилдаглиптина по сравнению с другими ПССП в комбинации с метформином при лечении СД 2 типа. Вилдаглиптин в свободной или фиксированной комбинации с метформином способствовал снижению уровня HbA_{1c} и ГПН в большей степени, чем другие комбинации метформина с ПССП через 3 и 6 месяцев лечения без увеличения частоты каких-либо НЯ или ухудшения параметров безопасности. Полученные результаты подтверждают предыдущие наблюдения, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), и предоставляют важную информацию об использовании вилдаглиптина и других сахароснижающих препаратов в клинической практике.

Около 3881 пациента с СД 2 типа были включены в исследование без их сортировки по другим критериям включения и исключения, что тем самым отражало гетерогенную популяцию пациентов, наблюдающуюся в обычной клинической практике. Отмеченное снижение уровня HbA_{1c} и ГПН на вилдаглиптине было сопоставимым с данными РКИ [7] и подтверждало полученные ранее доказательства того, что вилдаглиптин является эффективным и хорошо переносится в комбинации с метформином у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 4. Обобщенные сведения о нежелательных явлениях, n (%)

События	Когорта		
	Вилдаглиптин в дополнение к метформину	Вилдаглиптин + метформин (ФК)	Другие ПССП
Общее число нежелательных явлений	77 (100,0)	336 (100,0)	77 (100,0)
Нежелательные явления с подозреваемой причинно-следственной связью ¹	34 (44,2)	151 (44,9)	31 (40,3)
Серьезные нежелательные явления	20 (26,0)	118 (35,1)	16 (20,8)
Серьезные нежелательные явления с подозреваемой причинно-следственной связью ¹	1 (1,3)	22 (6,5)	6 (7,8)
Наиболее распространенные побочные эффекты			
Повышение уровня HbA_{1c}	18 (23,4)	102 (30,4)	26 (33,8)
Повышение глюкозы крови	11 (14,3)	34 (10,1)	6 (7,8)
Повышение АД	5 (6,5)	16 (4,8)	9 (11,7)
Повышение систолического АД	5 (6,5)	16 (4,8)	7 (9,1)
Несоблюдение режима лечения	4 (5,2)	18 (5,4)	1 (1,3)
Гипертензия	3 (3,9)	13 (3,9)	7 (9,1)
Избранные печеночные нежелательные явления			
Повышение уровня трансаминаз	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (1,3)
Повышение уровня АЛТ	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Повышение уровня АСТ	1 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)

¹ Согласно консервативному подходу в дополнение к событиям с определенной, вероятной и возможной причинной взаимосвязью все события с отсутствием оценки причинности или обозначенной как «не оцененная» были также классифицированы как события с подозрением на наличие причинно-следственной связи. ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ФК — фиксированная комбинация в одной таблетке; АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспатаминотрансфераза.

Снижение уровня HbA_{1c} за 6 месяцев по сравнению с исходным ($-0,9 \% \pm 0,03 \%$) было несколько меньше, чем было отмечено в большом рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании ($-1,1 \% \pm 0,1 \%$), где использовались аналогичные дозы вилдаглиптина и метформина [8]. Помимо различного дизайна исследования, пациенты в этом РКИ имели исходно более высокие значения HbA_{1c} ($8,4 \% \pm 1,0 \%$), чем у пациентов в настоящем исследовании (вилдаглиптин + метформин: $7,8 \% \pm 1,2 \%$; вилдаглиптин + метформин (ФК): $7,9 \% \pm 1,3 \%$). Кроме того, приверженность лечению максимальна в клинических исследованиях, поскольку пациенты должны следовать строгим протоколам лечения с частыми визитами наблюдения и имеют дополнительную поддержку [17, 18], что также объясняет более низкие результаты по эффективности при сравнении РКИ и обсервационных исследований. Кроме того, наблюдаемое более выраженное снижение уровней HbA_{1c} и ГПН на вилдаглиптине по сравнению с другими пероральными

сахароснижающими препаратами соответствует недавно опубликованному обсервационным и клиническим данным [7, 19].

Общая безопасность и переносимость вилдаглиптина и других сахароснижающих препаратов оценивалась при отслеживании НЯ и ряда лабораторных показателей. Особую озабоченность и внимание вызывает печеночная безопасность при применении ингибиторов ДПП-4 [11]. Для ее оценки в настоящем исследовании отслеживали изменение в динамике ряда лабораторных показателей печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ). За время исследования не наблюдалось значимых изменений печеночных показателей безопасности. Однако ограничением является то, что лабораторные показатели не были доступны для значимой доли пациентов из-за неинтервенционной природы данного исследования.

Полученные данные по безопасности согласуются с результатами метаанализа клинических исследований II и III фаз, которые указывают на то, что вилдаглиптин не ассоциирован с повышенным риском печеночных собы-

тий или повышения печеночных ферментов, указывающих на лекарственное поражение печени [10]. Аналогичные результаты были также получены в обобщенном анализе клинических исследований [20].

Гипогликемия часто является ограничивающим фактором гликемического контроля при диабете. Отмеченная частота тяжелых гипогликемических эпизодов в клинических исследованиях варьирует от 0,4 % (ADVANCE) [21] до 3,1 % в год (ACCORD) [22]. В исследовании UKPDS частота гипогликемии в год была в диапазоне от 0,7 до 2,0 % для серьезных эпизодов гипогликемии и от 7,9 до 25,5 % для любого гипогликемического эпизода, причем более высокая частота наблюдалась у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины и инсулин [23]. Особенно значительно возрастает частота гипогликемических эпизодов у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами на инкретиновой терапии [24]. Гипогликемия может рассматриваться как серьезная угроза безопасности пациента в связи с тяжелыми осложнениями для здоровья, включающими головокружение, дезориентацию, невнятную речь, судороги и смерть [25, 26]. К сожалению, оказалось, что одной из основных проблем в клинической практике является регистрация частоты гипогликемических событий [27–29]. В настоящем наблюдательном исследовании при анализе 3834 пациентов было зарегистрировано только три случая гипогликемии. Поскольку 10,1 % пациентов в этом исследовании получали препараты сульфонилмочевины (табл. 2), ожидаема более высокая частота гипогликемий. Потенциальной причиной этого может быть то, что многие пациенты обычно не распознают симптомы гипогликемии. Особенно пожилые пациенты старше 65 лет (возрастная группа, представляющая 42 % исследовательской популяции) не в полной мере распознают

симптомы гипогликемий [27]. Кроме того, последние данные показывают, что, несмотря на риски нелеченой гипогликемии, почти треть пациентов с СД 2 типа признают, что они обычно не обсуждают свое состояние с лечащим врачом [29]. Высокий риск гипогликемии у пациентов с СД 2 типа и плохое распознавание таких событий требует сахароснижающей терапии с низким риском гипогликемии. Таким образом, врач при выборе сахароснижающего препарата, помимо влияния на уровень глюкозы крови, должен также учитывать и другие факторы, такие как увеличение массы тела, а также потенциальный риск развития серьезных или частых гипогликемий, особенно у пациентов группы высокого риска (пожилых людей или пациентов с нарушением почечной функции) [30].

В целом, большинство доказательств по эффективности и безопасности сахароснижающей терапии предоставляются РКИ, которые обычно признаются «золотым стандартом» оценки данных. РКИ имеют принципиально важное значение для установления эффективности новых препаратов в оптимальных контролируемых условиях у тщательно отобранных пациентов; тем не менее они менее информативны при определении эффективности терапии в условиях реальной клинической практики [31, 32]. Поскольку РКИ не включают в себя многие вопросы практического ведения пациентов, с которыми сталкивается врач в повседневной практике, и отобранные участники могут не отражать популяцию пациентов, наблюдаемых в реальных клинических условиях [31], то результаты могут иметь ограниченную применимость для реальной клинической практики. Тем не менее эти ограничения РКИ часто игнорируются [14]. Таким образом, наблюдательные исследования могут служить важным дополнением к ресурсам клинициста, дополняя данные РКИ информацией о бе-

зопасности, эффективности терапии и приверженности лечению у пациентов в реальных условиях жизни [31, 32]. Преимуществами наблюдательных исследований являются больший размер выборки, широкая представленность разнородных пациентов, а также выявление редких или отсроченных побочных эффектов [14, 15].

Таким образом, данные представленного наблюдательного исследования указывают на то, что вилдаглиптин в сочетании с метформином является безопасным и эффективным вариантом сахароснижающей терапии при СД 2 типа.

Как и в других исследованиях, наблюдательным исследованиям также присущи ограничения [32]. Во-первых, наблюдательные исследования имеют риск смещения выборки. В них нет строго определенных критериев включения и исключения, помимо противопоказаний, указанных в инструкции по применению соответствующих препаратов. Таким образом, вмешивающиеся факторы, такие как сопутствующие заболевания, приверженность лечению и модификация образа жизни, могут повлиять на результаты. Приверженность лечению также могла быть различной между когортами, что влияло на эффективность, в то время как комплаенс в клинических исследованиях максимален из-за того, что пациенты должны следовать строгому протоколу лечения. Тем не менее можно предположить, что проблема приверженности лечению была сходной между когортами. Кроме того, низкий уровень отчетности по гипогликемиям в таком наблюдательном исследовании мог быть улучшен путем повышения уровня образования пациентов в отношении потенциальных последствий гипогликемий. Другой часто обсуждаемой слабой стороной наблюдательного исследования и фактически каждого нерандомизированного исследования является то, что может происходить смещение выборки, поскольку лечащий врач выбирает, какие

пациенты будут получать терапию определенным препаратом. Одним из основных преимуществ исследования PROVI является определение параметров безопасности и эффективности у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной жизни. Лечение проводилось в условиях обычной клинической практики, принятой в Германии, и в соответствии с инструкциями по применению препаратов. Это позволило собрать данные в реальной жизненной ситуации, предоставив информацию о типичных характеристиках пациентов и текущих подходах к лечению, а также получить сведения о том, что достигнуто в повседневной медицинской практике в отношении управления диабетом [14, 15].

В заключение следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о том, что вилдаглиптин в сочетании с метформином является безопасным и эффективным способом лечения сахарного диабета в повседневной медицинской практике за счет значимого снижения уровня HbA_{1c} и ГПН без увеличения частоты побочных эффектов.

Литература

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (2009). Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 // *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S11–S61.
- Consoli A, Gomis R, Halimi S, Home PD, Mehnert H, Strojek K, Van Gaal LF. Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients: an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications // *Diabetes Metab* 2004; 30: 509–516.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly // *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1647–1656.
- Ahren B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 193–203.
- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
- Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies // *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 49–57.
- Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials // *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 495–509.
- Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus // *Drugs* 2010; 70: 2089–2112.
- 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: 506–515.
- Halimi S, Schweizer A, Minic B, Foley J, Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet // *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 481–492.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care // *BMJ* 1996; 312: 1215–1218.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 344–349.
- Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies // *Ger Med Sci* 2009; 7: Doc29.
- Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial // *JAMA* 2006; 296: 2563–2571.
- Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence // *Am J Med* 2006; 119: S32–S37.
- Pscherer S, Kostev K, Rockel T, Dworak M. HbA_{1c} reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors // *Perfusion* 2011; 24: 206–211.
- Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population > 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials // *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 55–64.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780–789.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes // *Diabetes Care* 2003; 26: 1902–1912.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–1394.
- Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2009; 32: 1513–1517.
- Brierley EJ, Broughton DL, James OF, Alberti KG. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response // *QJM* 1995; 88: 439–445.
- Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men // *Diabetes Care* 1997; 20: 135–141.
- Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1121–1127.
- Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies // *Am J Med* 2009; 122: 114–120.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // *N Engl J Med* 2000; 342: 1887–1892.