

Российские результаты международного исследования EDGE: эффективность и безопасность вилдаглиптина в сравнении с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Галстян Г.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Согласно международным и национальным рекомендациям, в большинстве стран мира метформин признан сахароснижающим препаратом первой линии терапии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Однако, в большинстве случаев, через некоторое время таким пациентам требуется интенсификация лечения при помощи комбинации метформина с другими сахароснижающими препаратами. Целью исследования EDGE (эффективность контроля диабета вилдаглиптином и комбинацией вилдаглиптина с метформинном по сравнению с другими режимами комбинированной сахароснижающей терапии) являлась оценка эффективности и безопасности вилдаглиптина в сравнении с другими режимами терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) у пациентов с СД2 и неадекватным контролем гликемии на монотерапии в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающие препараты, эффективность, вилдаглиптин

EDGE study in Russian Federation: efficacy and safety of vildagliptine in comparison with other oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes mellitus

Galstyan G.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

According to international consensus, metformin is acknowledged as a first-line therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, in most cases this treatment eventually requires intensification by supplementation with other hypoglycemic medications. The aim of the EDGE study (Effective Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin) was to assess the efficacy and safety of vildagliptin in comparison with other oral agents in routine management of patients with T2DM that has been poorly controlled by metformin monotherapy.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic agents, efficacy, vildagliptine

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — это хроническое прогрессирующее заболевание, включающее в себя комплекс патофизиологических нарушений [1]. Несмотря на то, что практически все пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в целом эффективно снижают уровень глюкозы крови, ни один из них не способен поддерживать адекватный гликемический контроль в течение длительного периода времени [2]. Метформин, который является одним из самых распространенных и широко применяемых препаратов первой линии терапии во всем мире при лечении СД2, не обеспечивает достижения целей гликемии у значительной части пациентов [3, 4].

Таким образом, долгосрочное управление заболеванием требует интенсификации терапии через определенный период времени [3]. Достижение долгосрочных целей гликемического контроля сопряжено с необходимостью предусмотреть потенциальные побочные эффек-

ты терапии для того, чтобы обеспечить оптимальный баланс между хорошим контролем заболевания и минимальным риском развития нежелательных явлений, оказывающих влияние на прогноз заболевания и качество жизни пациентов с СД2 [3, 5].

В связи с широкой распространенностью СД2 и неизбежно возникающей необходимостью применения комбинированной терапии у таких пациентов, чрезвычайно важной является оценка различных режимов сахароснижающей терапии в реальной клинической практике.

Вилдаглиптин — это высокоэффективный пероральный селективный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), доказавший свою эффективность и хорошую переносимость у пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в комбинации с другими ПССП [6].

Целью исследования EDGE было сравнение эффективности и безопасности терапии вилдаглипти-



Рис. 1. Страны, участвовавшие в исследовании.

ном в сравнении с другими ПССП у пациентов с СД2 и неадекватным контролем гликемии на монотерапии метформином в условиях реальной клинической практики. Исследование проводилось в пяти регионах мира в 27 странах (Восточная Азия, Европа, Латинская Америка, Индия, Ближний Восток) (рис. 1.). В данном исследовании видаглиптин назначался в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Для осуществления задач исследования проводился сравнительный анализ данных по доле пациентов, получающих лечение комбинацией видаглиптина и метформина, с другими двойными комбинациями ПССП с позиций успешности терапии и профиля нежелательных явлений. Цель терапии определялась как получение ответа на терапию (снижение $HbA_{1c} > 0,3\%$) в течение 12 месяцев и отсутствие признаков непереносимости, таких как:

- периферические отеки;
- доказанные эпизоды гипогликемии;
- выбывание из исследования по причине нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- значительный набор массы тела ($\geq 5\%$).

Материалы и методы

Первичная конечная точка эффективности: количество пациентов со снижением уровня HbA_{1c} к концу исследования $> 0,3\%$ от начального без периферических отеков, доказанных эпизодов гипогликемии, преждевременного выбывания из исследования в связи с НЯ со сто-

роны ЖКТ или значительного набора массы тела ($\geq 5\%$) после 12 месяцев терапии.

Конечными точками по оценке безопасности являлись: количество смертей, серьезных НЯ (СНЯ) и НЯ, а также относительное и ожидаемое число смертей.

Исследование было 12-месячным, наблюдательным, многоцентровым, послерегистрационным, проспективным, когортным. В исследование включались пациенты старше 18 лет, принимавшие ранее монотерапию метформином по поводу СД2, которым лечащий врач назначил дополнительный ПССП в связи с неудовлетворительным состоянием гликемического контроля. Пациент включался в одну из когорт: (I) видаглиптин или (II) другие ПССП, включая препараты сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидиндионы (ТЗД), глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы (ИАГ).

Всего в исследование в мире было включено 45 868 пациентов. В когорту видаглиптина было определено 29 759 пациентов, в группу сравнения 16 078 пациентов. Средний уровень HbA_{1c} среди всех пациентов, включенных в исследование в мире, на старте терапии составил 8,2%.

В России в исследование было включено 1650 пациентов: 921 — в когорту видаглиптина, 729 — в когорту сравнения. Из этих пациентов в статистический анализ вошли: 919 пациентов из группы видаглиптина и 728 пациентов из группы сравнения (2 и 1 пациент в группах соответственно не были включены в анализ в связи с отклонениями от протокола).

В связи с тем, что терапия назначалась не рандомизированно — демографические характеристики пациентов не сбалансированы между когортами. Однако основные

Таблица 1

Начальные характеристики пациентов в группах исследования			
	Вилдаглиптин	Группа сравнения	всего
Пациенты, n	n=919	n=728	n=1647
Возраст, годы	55,8±8,59	58,6±9,12	57±8,93
Мужчины, n(%)	407 (44,3)	248 (34,1)	655 (39,8)
Женщины, n(%)	512 (55,7)	480 (65,9)	992 (60,2)
ИМТ, кг/м ²	31,5±5,09	31,2±4,88	31,8±5,0
НЬА _{1с} %	8,1±0,99	8,0±0,89	8,1±0,95
Длительность СД2, годы	4,4±4,22	5,1±4,64	4,7±4,43

показатели контроля гликемии были сравнимы в обеих группах и составляли 8,1±0,99% в группе вилдаглиптина и 8,0±0,89% в группе сравнения. Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 57 лет, длительность диабета 4,7 лет (табл. 1).

Среди пациентов, включенных в исследование, большая часть получала комбинированную терапию метформином и вилдаглиптином (n=706), метформином и ПСМ (n=619), ПСМ и вилдаглиптином (n=195), однако встречались и другие комбинации (табл. 2).

С учетом высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции пациентов с СД2, на старте терапии дополнительно были оценены факторы риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, наличие ССЗ и хронических сосудистых осложнений в анамнезе

(табл. 3, 4). Эта оценка проводилась на основании наличия записей о соответствующей патологии в амбулаторной карте больного. У значительного числа пациентов (более 60% в обеих группах) была зафиксирована артериальная гипертензия, а также нарушения липидного обмена (более 30% пациентов в каждой группе).

Статистический анализ

Вероятность успеха анализировалась, используя метод логистической регрессии с переменными параметрами для определения отношения вероятности (ОВ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). ОВ отражает отношения в возможности достижения успеха у вилдаглиптина или вилдаглиптина в сочетании с метформином по отношению к успеху у препаратов сравнения (других ПССП). Модель контролировалась в отношении потенциальных влияющих факторов.

Вопросы этики и надлежащей клинической практики

Настоящее наблюдательное исследование было запланировано и проведено в соответствии с согласованным трехсторонним руководством Международной конференции по гармонизации и надлежащей клинической практике, с применимыми региональными

Таблица 2

Распределение пациентов по группам принимаемых препаратов			
Терапия	Группа сравнения, n (%)	Группа вилдаглиптина, n (%)	Всего, n (%)
ИАГ + метформин	15 (2,06)		15 (0,91)
ИАГ + ПСМ	7 (0,96)		7 (0,43)
Глиниды + метформин	23 (0,41)		23 (0,18)
Глиниды + ТЗД	1 (0,14)		1 (0,06)
Метформин + ПСМ	619 (85,03)		619 (37,58)
Метформин + ТЗД	45 (6,18)		45 (2,73)
ПСМ + ТЗД	15 (2,06)		15 (0,91)
Глиниды + ПСМ	3 (0,41)		3 (0,41)
Метформин + вилдаглиптин		706 (76,82)	706 (42,87)
Глиниды + вилдаглиптин		7 (0,76)	7 (0,43)
ИАГ + вилдаглиптин		3 (0,33)	3 (0,18)
ПСМ + вилдаглиптин		195 (21,22)	195 (11,84)
ТЗД + вилдаглиптин		8 (8,87)	8 (0,49)
Всего	728 (100,00)	919 (100,00)	1647 (100,00)

Таблица 3

Наличие факторов риска ССЗ при включении в исследование у пациентов в группах			
Фактор риска	Группа сравнения, n (%)	Группа вилдаглиптина, n (%)	Всего, n (%)
Артериальная гипертензия	509 (69,92)	602 (65,51)	1111 (67,46)
Нарушения липидного обмена	231 (31,37)	318 (34,60)	549 (33,33)

Таблица 4

Осложнения СД2 в группах			
Осложнения	Группа сравнения, n (%)	Группа вилдаглиптина, n (%)	Всего, n (%)
Макрососудистые	156 (21,43)	153 (16,65)	309 (18,76)
Микрососудистые	209 (28,71)	232 (25,24)	441 (26,78)

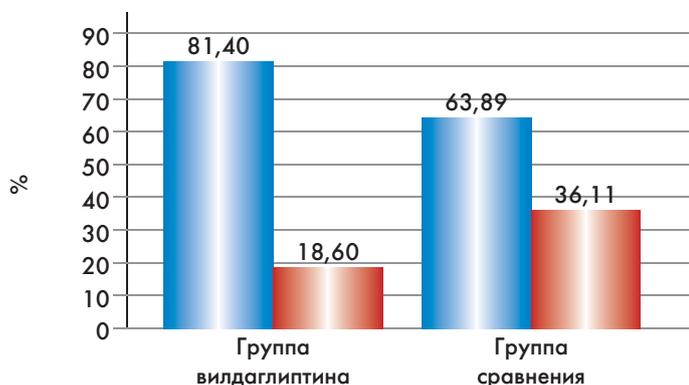


Рис. 2. Пациенты (%), достигшие первичной конечной точки в группах.

нормативными требованиями (включая Европейскую Директиву 2001/20/ЕС, раздел 21 Свода Федеральных норм и правил США, и Министерства охраны здоровья, труда и социального обеспечения Японии), и с этическими принципами, сформулированными в Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом или экспертным советом каждой медицинской организации. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Показатели эффективности оценивались на каждом визите пациента, который проходил в соответствии с локальными требованиями по частоте визитов в рутинной клинической практике. Ключевые параметры оценивались на начальном визите и через 12 месяцев.

Соотношение числа пациентов, достигших первичной конечной точки, было выше в группе вилдаглиптина, чем в группе сравнения, как показано на рис. 2 (первичная конечная точка определялась как количество пациентов со снижением уровня HbA_{1c} к концу исследования $>0,3\%$ от начального без периферических отеков, доказанных эпизодов гипогликемии, преждевременного выбывания из исследования в связи с НЯ со стороны ЖКТ или значительного набора массы тела ($\geq 5\%$). Первичной конечной точки в группе вилдаглиптина достигли 744 человека против 460 пациентов в группе сравнения.

При анализе среднего уровня гликированного гемоглобина отмечена тенденция к его снижению в обеих группах. В группе вилдаглиптина отмечалось снижение HbA_{1c} на 1,3%, в группе сравнения на 0,8%. На рис. 3 представлена динамика среднего значения HbA_{1c} в обеих группах. В среднем снижение уровня HbA_{1c} в течение 12 месяцев было более выраженным в группе вилдаглип-

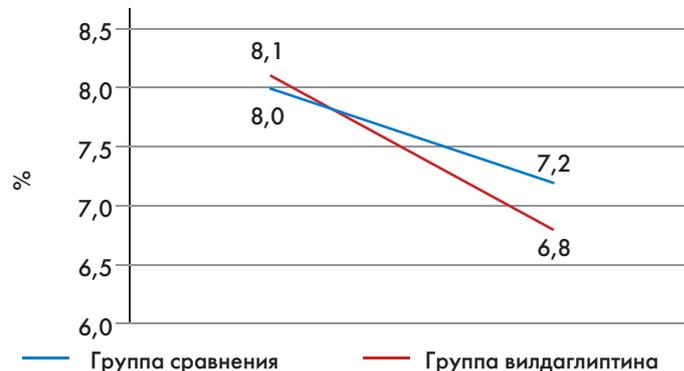


Рис. 3. Изменения уровня HbA_{1c} (%) в течение 12 месяцев.

тина, чем в группе сравнения. Межгрупповая разница составила $-0,5\%$ ($p < 0,001$) (табл. 5).

Безопасность и переносимость комбинации вилдаглиптина и метформина оказались в целом аналогичными таковым в группе сравнения, как показано в таблицах 6 и 7, встречаемость НЯ и СНЯ была сопоставимой в обеих группах. Всего было зарегистрировано 5 СНЯ в группе вилдаглиптина и 3 СНЯ в группе сравнения.

Гипогликемия определялась как синдром, обусловленный патологически низким уровнем глюкозы в плазме крови. Перенесенные пациентом гипогликемические состояния (оцененные врачом) фиксировались в электронной карте пациента. Пациенты могли описывать случай гипогликемии, перечисляя следующие (но не ограничиваясь только ими) симптомы: адренергические (сердцебиение, дрожь, судороги, нарушение равновесия), холинергические (потливость), глюконеуропенические (головокружение, чувство голода, нечеткость зрения, нарушения двигательной функции, спутанность сознания или неадекватное поведение). Также мог быть самостоятельно зафиксированный и задокументированный низкий уровень глюкозы в плазме крови в этот момент. Пациенты расценивались как перенесшие гипоглике-

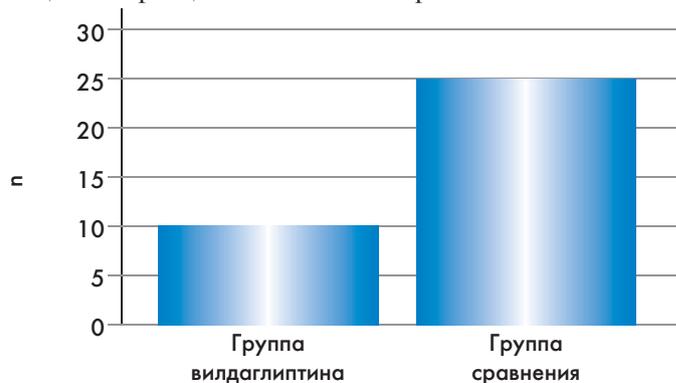


Рис. 4. Количество пациентов (n) с гипогликемиями.

Таблица 5

Снижение уровня HbA_{1c} в группах терапии				
Группа	Число пациентов	Средний HbA_{1c} в начале исследования (%)	Средний HbA_{1c} по окончании исследования (%)	Среднее снижение HbA_{1c}
Сравнения	728	8,0	7,2	-0,8%
Вилдаглиптина	919	8,1	6,8	-1,3%

Таблица 6

Нежелательные явления по органам и системам		
Расстройства органов и систем	Группа вилдаглиптина, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Сердце	1 (0,83)	2 (1,50)
Орган слуха и равновесия	0 (0,00)	1 (0,75)
Орган зрения	0 (0,00)	1 (0,75)
ЖКТ	11 (9,17)	10 (7,52)
Общее недомогание	2 (1,67)	2 (1,50)
Инфекции и инвазии	39 (32,50)	37 (27,82)
Травмы, отравления	6 (5,00)	5 (3,76)
Расстройства питания и метаболизма	12 (10,00)	25 (18,80)
Опорно-двигательный аппарат	7 (5,83)	11 (8,27)
Доброкачественные новообразования	1 (0,83)	0 (0,00)
Нервная система	18 (15,00)	22 (16,54)
Психические расстройства	3 (2,50)	0 (0,00)
Мочевыделительная система	1 (0,83)	0 (0,00)
Дыхательная система	1 (0,83)	3 (2,26)
Кожа	6 (5,00)	1 (0,75)
Сосудистая система	10 (8,83)	12 (9,02)

Таблица 7

Серьезные нежелательные явления по органам и системам		
Расстройства органов и систем	Группа вилдаглиптина, n	Группа сравнения, n
Сердце	1	1
Инфекции и инвазии	0	1
Расстройства питания и метаболизма	1	0
Доброкачественные новообразования	1	0
Нервная система	0	1
Мочевыделительная система	1	0
Кожа	1	0

мию, если у них произошло любое гипогликемическое событие, подтвержденное врачом, в любое время на протяжении 12-месячного наблюдательного периода.

На рис. 4 представлено количество пациентов, перенесших хотя бы один подтвержденный эпизод гипогликемии, где видно, что число эпизодов гипогликемии было выше в группе сравнения (n=25), чем в группе вилдаглиптина (n=10). В группе сравнения чаще всего эпизоды гипогликемии наблюдались у пациентов, получавших комбинацию метформина с ПСМ (n=23), а также ПСМ с ТЗД (n=1) и метформина с ТЗД (n=1). В группе вилдаглиптина гипогликемии наблюдались у пациентов, получавших комбинации метформина с вилдаглиптином (n=4) и вилдаглиптина с ПСМ (n=6).

Выводы

По результатам исследования, целью которого являлась оценка применения различных комбина-

ций ПССП в условиях реальной клинической практики, количество пациентов, отвечающих на терапию без проблем с переносимостью (таких, как гипогликемия, набор массы тела, НЯ со стороны ЖКТ и периферические отеки) было выше в группе вилдаглиптина. Вместе с тем отмечено более значимое снижение уровня HbA_{1c} в группе вилдаглиптина, чем в группе сравнения. Количество НЯ и СНЯ было соизмеримо в обеих группах. Однако количество учтенных гипогликемических эпизодов было значительно выше в группе сравнения. Таким образом, исследование комбинаций вилдаглиптина с метформином и другими ПССП в реальной клинической практике на большом количестве пациентов показало высокую сахароснижающую эффективность этих комбинаций и высокую степень безопасности, особенно в отношении развития гипогликемических эпизодов в сравнении с другими режимами сахароснижающей терапии.

Список литературы

1. Rizzo M, Rizvi AA, Spinaz GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18(10):1495-1503. doi: <http://dx.doi.org/10.1517/14728220903241633>
2. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*. 2007;24(4):350-358.

3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):17–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1157-y>
4. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):501–506. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1749>
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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 Jun;35(6):1364–1379. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>
6. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Mar 1;51(3):147–162. doi: <http://dx.doi.org/10.2165/11598080-000000000-00000>

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: foot@endocrincentr.ru