

На правах рукописи

Шмушкович Ирина Анатольевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ
ВИЛДАГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА В СРАВНЕНИИ С ТРАДИЦИОННОЙ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРЕПАРАТОМ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И
МЕТФОРМИНОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02 - эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации
(директор – академик РАН и РАМН Дедов И.И.)

Научный руководитель:

Дедов Иван Иванович
доктор медицинских наук, профессор
академик РАН и РАМН

Научный консультант:

Александров Андрей Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Галстян Гагик Радикович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением диабетической стопы
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России

Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии ФППОВ
ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Ведущее учреждение:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования»
Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2013 года в _____ на заседании
Диссертационного Совета Д 208.126.01. при ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года

Учёный секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным Международной диабетической федерации сахарным диабетом (СД) в мире больны 371 млн. человек [IDF, 2012]. До 90% всех случаев приходится на СД 2 типа, при этом половина людей с СД не осведомлена о своем заболевании. Выбор тактики лечения СД 2 типа остаётся достаточно сложной задачей, так как необходимо совместить с одной стороны, достаточную сахароснижающую эффективность лечения (необходимую для профилактики развития и прогрессирования осложнений заболевания), а с другой стороны сделать минимальным риск гипогликемий, особенно у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как именно ССЗ сокращают продолжительность жизни у больных СД в среднем на 5-10 лет [Gardner ID., 2000].

Результаты масштабных рандомизированных исследований [Duckworth W., 2009; Gerstein HC, 2008; Patel A, 2008] продиктовали необходимость индивидуального подхода, минимизацию риска гипогликемий и учёт кардиоваскулярных рисков как принципиальные для выбора безопасных и эффективных вариантов сахароснижающей терапии [Дедов И.И., 2011, Inzucchi S.E., 2012]. Механизмы реализации негативных сердечно-сосудистых последствий гипогликемий разнообразны, но предполагается, что одним из важнейших является их проаримогенный эффект [Nordin C., 2010].

При необходимости интенсификации терапии СД 2 типа наиболее традиционным вариантом комбинированного лечения является присоединение к метформину секретогенов - препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), применение которых помимо высокого риска гипогликемий ассоциировано с увеличением массы тела. Новая группа препаратов - ингибиторы ДПП-4, благодаря глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина β -клетками, не приводит к повышению риска гипогликемий. Изучение негликемических эффектов новых схем лечения является актуальным с точки зрения оценки их влияния на кардио-метаболические факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа. Кроме того, в определенном смысле ренессанс переживают представления о роли антагониста инсулина глюкагона в регуляции углеводного обмена, что требует уточнения и изучения влияния различных препаратов на уровень его секреции.

Увеличение массы тела является частым побочным эффектом традиционной терапии СД 2 типа. Ожирение затрудняет достижение компенсации углеводного обмена [Hubert H.V., et al., 1983], а также оказывает негативное влияние на профиль сердечно-сосудистых факторов риска. Изучение влияния различных видов терапии на композиционный состав тела, в том числе динамику жировой и тощей массы тела, а также уровень гормонов жировой ткани является важным вопросом при изучении негликемических эффектов сахароснижающих средств.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность комбинированной сахароснижающей терапии, основанной на сочетании метформина и ингибитора ДПП-4, по сравнению с традиционной комбинированной терапией препаратами сульфонилмочевины и метформином, у пациентов с СД 2 типа в течение 6 месяцев.

Задачи исследования

В двух рандомизированных группах исследования: метформин + ингибитор ДПП-4 (вилдаглиптин) и метформин + ПСМ (гликлазид модифицированного высвобождения (МВ)) в течение 6 месяцев лечения оценить влияние на:

1. Эффективность гликемического контроля;
2. Безопасность терапии по количеству и длительности эпизодов гипогликемий с использованием непрерывного мониторинга гликемии (НМГ);
3. Кардиоваскулярную безопасность по длительности интервала QT, вариабельности сердечного ритма, изменениям сегмента ST при помощи ХМ – ЭКГ в дни проведения НМГ (с потенциальной оценкой скрытых гипогликемий);
4. Секрецию инсулина, функциональную активность β - клеток поджелудочной железы и выраженность инсулинорезистентности (с использованием индексов НОМА- β и НОМА-IR);
5. Секрецию контринсулярного гормона глюкагона.
6. Композиционный состав тела и концентрацию гормона жировой ткани адипонектина.

Научная новизна

Впервые в РФ проведено исследование по выявлению различий между интенсификацией лечения ПСМ либо ингибитором ДПП-4 в отношении влияния на интервал QT с использованием параллельного проведения ХМ-ЭКГ и НМГ, позволяющего фиксировать скрытые гипогликемии.

Впервые для данных видов лечения, имеющих сопоставимый сахароснижающий эффект, показано разнонаправленное влияние на композиционный состав тела и преимущества вилдаглиптина в отношении секреции адипонектина.

Практическая значимость

1. Показано, что применение ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптин) оказывает сахароснижающий эффект, сопоставимый с ПСМ (гликлазид МВ). На этом фоне применение вилдаглиптина сопровождается плавным увеличением функциональной активности β - клеток, благоприятным воздействием на улучшение чувствительности к инсулину, что достигается при значимо меньшем количестве эпизодов гипогликемий и уменьшении амплитуды колебаний гликемии по данным НМГ.
2. Применение ингибитора ДПП-4 по сравнению с ПСМ не сопровождается увеличением секреции глюкагона, что обеспечивает дополнительный механизм эффективного гликемического контроля.
3. Изучение интервала QT, удлинение которого является независимым предиктором развития фибрилляции желудочков и внезапной смерти, на фоне разных вариантов сахароснижающего лечения, показало отсутствие негативного влияния ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) на этот показатель и отражает безопасность применения препарата в данном аспекте.
4. Показано, что ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином могут снижать массу тела за счет уменьшения жировой массы без изменения тощей массы тела, что сопровождается увеличением секреции адипонектина, потенциально благоприятного относительно динамики сердечно-сосудистого риска.

5. Совокупность полученных данных предоставляет дополнительную информацию для принятия решения при выборе оптимальной из рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов, при использовании действующих отечественных и международных алгоритмов лечения СД 2 типа.

Положения, выносимые на защиту

1. Ингибитор ДПП-4 (вилдаглиптин) и ПСМ (гликлазид МВ) через 6 месяцев лечения обеспечивают сопоставимую сахароснижающую эффективность.
2. Присоединение к терапии метформином ингибитора ДПП-4 по сравнению с ПСМ сопровождается уменьшением амплитуды колебаний гликемии по данным НМГ, что принципиально важно для обеспечения безопасности лечения и снижения риска осложнений СД.
3. Интенсификация терапии ингибитором ДПП-4 приводит к достоверно меньшему количеству эпизодов гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л по сравнению с интенсификацией лечения ПСМ, на фоне которого напротив, происходит увеличение числа и длительности эпизодов гипогликемий ≤ 3.9 ммоль/л, появление эпизодов гипогликемии < 2.8 ммоль/л уже через 3 месяца комбинированного лечения.
4. Комбинированная терапия метформином и ингибитором ДПП-4 более безопасна с точки зрения проаритмогенного эффекта, чем терапия метформином и ПСМ, на фоне которой происходит удлинение интервала QTc.
5. Обе схемы комбинированного лечения приводят к увеличению функциональной активности β - клеток поджелудочной железы. В отличие от терапии ингибитором ДПП-4 при лечении ПСМ эти изменения значимо более выражены, но кратковременны, что может отражать относительно быстрое истощение β -клеток поджелудочной железы.
6. На фоне присоединения к терапии метформином ПСМ происходит увеличение секреции глюкагона, что может отражать прогрессирующие нарушения в регуляции α – клеток поджелудочной железы. Напротив, добавление к терапии ингибитора ДПП-4 не приводит к увеличению секреции глюкагона.
7. При добавлении к метформину ингибитора ДПП-4 происходит достоверное улучшение композиционного состава тела: снижение общей массы тела за счёт жирового компонента при сохранении тощей массы тела. При этом происходит снижение окружности талии (ОТ), косвенно указывающего на уменьшение висцерального ожирения.
8. Секреция гормона жировой ткани адипонектина достоверно возрастает на фоне терапии метформином и ингибитором ДПП-4 (что потенциально может благоприятно влиять на выраженность ИР и отражать снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов на данном виде терапии).

Внедрение полученных результатов

Практические рекомендации данного исследования по различным аспектам разнонаправленного влияния сахароснижающих препаратов на аритмогенный потенциал, композиционный состав тела и уровень адипокинов, функциональную активность β - клеток и динамику чувствительности к инсулину используют в клинической практике сотрудники Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Также результаты исследования служат методическим материалом в научно-

педагогической работе кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Апробация работы и публикации

Материалы работы представлены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 27-31 мая 2012 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2013 (Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2013 г.), на 49-м ежегодном конгрессе EASD (Европейская ассоциация по изучению СД) (Барселона, 23-27 сентября 2013 г.)

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 17.07.2013 г.

По теме диссертации 6 опубликованных работ, из них 3 статьи опубликованы в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132-х страницах машинописного текста шрифтом 14 и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), изложения результатов проведенного исследования (глава 3 и 4), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 197 источников (в т.ч. 21 отечественных и 176 зарубежных публикаций). В работе 11 таблиц и 6 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Институте диабета (директор член корр. РАМН, профессор М.В. Шестакова) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор академик РАН и РАМН И.И. Дедов) в лечебно-диагностическом отделении функциональной кардиологии (руководитель д.м.н., профессор Ан. А. Александров).

В исследование включались пациенты с СД 2 типа, не достигавшие компенсации углеводного обмена на фоне предшествующей монотерапии метформином 2000 мг/сут (либо в максимально переносимой дозе у лиц с гастроинтестинальными нежелательными явлениями).

Критерии включения: возраст ≥ 45 лет; длительность СД 2 типа ≤ 5 лет с момента установления диагноза; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $> 7\%$ и $\leq 10\%$; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с более чем двукратным повышением уровня печеночных трансаминаз, скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1.73м²; ИМТ ≥ 40 кг/м²; хронической сердечной недостаточностью 3-4 ФК (NYHA); нарушениями ритма сердца либо другими ССЗ, которые могли влиять на результаты исследования; злоупотреблением алкоголем, дыхательной недостаточностью, наличием панкреатита в анамнезе; повышенными значениями α -амилазы; онкологическими заболеваниями; тяжелыми осложнениями СД.

Пациенты получали гипотензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в соответствии с национальными рекомендациями для больных СД 2 типа, при этом вид сопутствующего лечения в ходе исследования не менялся.

Дизайн исследования

Все пациенты, вошедшие в исследование, продолжили прежнюю базовую терапию метформином и получили рекомендации по модификации образа жизни, проведению самоконтроля гликемии, профилактике и купированию гипогликемий. Далее пациенты были распределены в две группы лечения: группа 1 (n=26 чел) и группа 2 (n=24 чел) с длительностью наблюдения 6 месяцев. В ходе исследования 6 чел. из 1 группы и 4 чел. из 2 группы были исключены из исследования по причинам не связанным с безопасностью, преимущественно вследствие несоблюдения временных ограничений расписания визитов либо отказа полностью выполнить предусмотренные протоколом процедуры завершающего визита. Расписание и процедуры визитов, выполненных в ходе исследования, представлены в табл. 1

В Группе 1 (20 чел) - к исходной монотерапии метформином был добавлен ингибитор ДПП-4 (вилдаглиптин) в дозе 100 мг/сут (50 мг x 2 раза в день).

В Группе 2 (20 чел) – к метформину был присоединен ПСМ (гликлазид МВ, как имеющий относительно низкий риск гипогликемий для своей группы). Исходно пациентам в Группе 2 назначалась доза 30 мг с титрацией дозы при необходимости через 1 мес, 3 мес, 5 мес от начала исследования. Титрация проводилась в зависимости от показателей глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через 2 часа после еды на визитах 1 мес и 5 мес от начала исследования, а через 3 мес дополнительно учитывались результаты показателей НМГ и HbA1c.

С учетом включения в исследование пациентов без тяжелых осложнений СД титрация осуществлялась с целью достижения ГПН менее 6.5 ммоль/л (при условии отсутствия гипогликемий) для достижения уровня HbA1c менее 7.0% в соответствии с действовавшими на момент начала исследования «Алгоритмами специализированной помощи больным СД, 4-й выпуск, 2009».

Исходно обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, длительности СД 2 типа, HbA1c, уровню ГПН и другим показателям (уровню АД, ЧСС, данным липидного спектра) (p >0.05 для всех показателей). Сравнительная клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Признаков диабетической ретинопатии и полинейропатии, ишемической болезни сердца у обследованных больных выявлено не было. Все пациенты вели дневники самоконтроля, позволявшие фиксировать показатели гликемического профиля и гипогликемические состояния.

Таблица 1. Расписание и процедуры визитов, выполненных в ходе исследования

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
	исходно	1 мес	3 мес	5 мес	6 мес
HbA1c	+	-	+	-	+
ГПН	+	-	+	-	+

НМГ (в течении 48 ч)	+	-	+	-	+
ХМ-ЭКГ (в течении 48 ч)	+	-	+	-	+
Титрация дозы ПСМ	-	+	+	+	+
Оценка данных самоконтроля (ГПН, ППГ, гипогликемии)	+	+	+	+	+
Рекомендации по модификации образа жизни	+	+	+	+	+
Антропометрические измерения (ИМТ, вес, ОТ)	+	-	+	-	+
Композиционный состав тела с использованием Двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)	+	-	-	-	+
ИРИ, С-пептид	+	-	+	-	+
Глюкагон	+	-	-	-	+
Адипонектин	+	-	+	-	+
Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, альфа-амилаза; липидный спектр: ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ)	+	-	+	-	+

Таблица 2. Сравнительная исходная клиническая характеристика больных до интенсификации лечения (Ме [25%; 75%])

Параметры	Группа 1 (метформин+вилдаглиптин)	Группа 2 (метформин+гликлазид МВ)
n	20	20
Возраст, лет	55.0 [53.0; 62.0]	56.0 [52.0; 61.0]
Количество жен/муж, n	12/8	14/6
Длительность СД 2 типа, лет	2.1 [1.0; 4.7]	2.0 [1.0; 5.0]
НbA1c, %	8.0 [7.5; 8.4]	8.3 [7.8; 8.4]
Масса тела, кг	81.8 [81.3; 96.0]	78.5 [73.0; 105.0]
ИМТ, кг/м ²	32.2 [29.2; 34.2]	31.4 [28.6; 36.7]
ГПН, ммоль/л	8.3 [7.5; 9.3]	8.5 [7.8; 9.4]
Артериальная гипертензия 2 ст, n (%)	20 (100)	20(100)
ЧССср., уд/мин.	74 [72; 79]	75 [70; 80]

иАПФ, n (%)	20 (100)	20(100)
Бета-блокаторы, n (%)	17 (85)	19 (90)
Антиагреганты, n (%)	20 (100)	20(100)
САД, мм.рт.ст.	130 [125; 135]	130 [120; 138]
ДАД, мм.рт.ст.	80 [75; 80]	78[71; 84]
Калий, ммоль/л	4.5 [4.1; 4.6]	4.3 [3.9; 4.7]

Клиническое обследование:

Всем больным было выполнено идентичное обследование.

Антропометрическое обследование проводилось исходно, через 3 и 6 мес: рост оценивали при помощи модифицированного ростомера; вес (с точностью до 100 г) измеряли, используя электронные весы; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: вес (кг)/рост (м²); окружность талии (ОТ) измерялась с точностью до 1 см с использованием мерной ленты, которая накладывалась горизонтально, не натягивая, непосредственно над гребнями подвздошных костей и считывались показания на выдохе.

Лабораторные исследования включали определение следующих показателей:

- глюкоза плазмы натощак (ГПН), уровень HbA1c для оценки компенсации углеводного обмена исходно, через 3 и 6 мес. HbA1c в венозной крови определяли методом ионнообменной хроматографии на аппарате «Dia Stat» фирмы «Bio-Rad» (Германия). ГПН определялась с помощью биохимического анализатора «Spectrum» фирмы «Abbott» (США) (лаборатория клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ, руководитель Ильин А.В.).

- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза, альфа амилаза, мочевины, креатинин, калий, натрий, липидный спектр (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды) определяли в плазме крови натощак исходно, через 3 и 6 мес с помощью биохимического анализатора «Spectrum» фирмы «Abbott» (США) стандартными наборами фирмы (лаборатория клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ, руководитель Ильин А.В.).

- базальные уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида определялись в сыворотке венозной крови натощак исходно, через 3 и 6 мес с помощью иммунохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas 6000 фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария) (лаборатория клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ, руководитель Ильин А.В.). Функциональная активность β - клеток оценивалась с помощью индекса $\text{НОМА-}\beta = (20 \times \text{ИРИ (мкЕд/мл)} / (\text{ГПН (ммоль/л)} - 3.5) [\text{Matthews DR., et al., 1985}]$. ИР оценивалась с помощью индекса $\text{НОМА-IR} = [\text{ИРИ (мкЕд/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)}] / 22.5 [\text{Matthews DR., et al., 1985}]$.

- концентрации адипонектина и глюкогона в сыворотке крови натощак определялись иммуноферментным методом на аппарате ELISA («BioVendor», Чехия) (лаборатория клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ, руководитель Ильин А.В.).

Инструментальные методы исследования включали:

- Непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) (лечебно-диагностическое отделение функциональной кардиологии ФГБУ ЭНЦ, руководитель д.м.н.,

профессор Ан.А. Александров). Исследование проводилось исходно, через 3 и 6 мес. наблюдения. Длительность исследования составляла 48 часов; использовалось устройство CGM System Gold, Medtronic MiniMed (США). Принцип действия основан на глюкозооксидажном методе, измерение выполняется каждые 5 минут (288 измерений в сутки)

В результате НМГ рассчитывались следующие показатели:

- максимальные (A_{max}) и минимальные (A_{min}) значения глюкозы;
- амплитуда колебаний глюкозы ($A_{max} - A_{min}$);
- эпизоды гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л;
- количество человек, испытывающих эпизоды гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л;
- средняя продолжительность эпизодов гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л, в минутах;
- эпизоды гипогликемии < 2.8 ммоль/л;
- количество человек, испытывающих эпизоды гипогликемии < 2.8 ммоль/л.

- Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) (лечебно-диагностическое отделение функциональной кардиологии ФГБУ ЭНЦ, руководитель д.м.н., профессор Ан.А. Александров). Исследование проводилось в течение 48 часов параллельно с НМГ. Регистрация ХМ-ЭКГ осуществлялась с помощью амбулаторного цифрового аналитического регистратора SEER MC (программное обеспечение версия 3) фирмы GE Medical Systems (США).

По данным ХМ – ЭКГ оценивались следующие параметры:

- скорректированный интервал QT (QT_c). Значение сверх 440 мс считалось, как удлинение интервала QT [Garson A., 1993];
- желудочковые нарушения ритма оценивались автоматически программой ХМ-ЭКГ и затем вручную;
- сегмент ST;
- вариабельность сердечного ритма (BCP). При анализе временного распределения интервалов R-R электрокардиограммы использовались следующие критерии:
 - ✓ SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов R-R за весь изучаемый период, для оценки общей BCP;
 - ✓ SDANN (мс) - стандартное отклонение средних NN, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-ти минутные), которое позволяет оценить изменения ЧСС циклически с периодом более 5 минут, используется для оценки низкочастотных компонент вариабельности ритма;
 - ✓ pNN50 (%) – процент кардиоциклов, длительность которых отличается от предыдущих более чем на 50 мс, этот показатель применяется для оценки коротковолновых колебаний и коррелирует с мощностью высоких частот;
 - ✓ RMSSD (мс) – среднеквадратичное отклонение абсолютных приращений длительности кардиоциклов, для оценки высокочастотных компонент BCP.

- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) для определения композиционного состава тела выполнялась исходно и через 6 мес с помощью аппарата Lunar Prodigy GE (США) с использованием технологии модифицированного вейерного пучка (Total Body). Анализировались следующие

параметры: общая масса тела (body mass), масса жировой ткани (fat mass), масса тощей ткани (lean mass), региональный процент жира с учетом его содержания в костной ткани (regional fat), процент жира в тканях без учета костной ткани (tissue fat) (отделение рентгенодиагностики и компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ, руководитель д.м.н. О.В. Ремизов, исполнитель к.м.н. Т.О. Чернова.)

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc.). Проверку параметров на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [25-й, 75-й перцентили]), а также целых значений (n) и процента (%). Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни – для оценки различий между двумя независимыми выборками, критерия Уилкоксона – для оценки различий между двумя парными выборками и критерия Фридмана – для сопоставления наблюдений в трех условиях на одной и той же выборке испытуемых. Для анализа зависимости между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии на показатели углеводного обмена

Через 6 мес лечения в обеих группах произошло статистически сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с исходными значениями: на 1.4 % [0.9; 1.7] ($p < 0.0001$) при добавлении к базовой терапии вилдаглиптина и на 1.6 % [1.3; 2.1] ($p < 0.0001$) при добавлении ПСМ (табл.3).

В группе 2 для этого потребовалась постепенная титрация дозы ПСМ: по завершению исследования 1 человек принимал гликлазид МВ в дозе 30 мг, 6 человек в дозе 60 мг, 10 человек в дозе 90 мг и 3 человека в дозе 120мг. При этом уровня HbA1c менее 7.0 % на фоне интенсификации лечения вилдаглиптином достигли 70 % пациентов (14 чел), а на фоне лечения ПСМ 65% (13 чел).

Показатель ГПН через 6 мес лечения достоверно снизился в обеих группах, однако имелись межгрупповые различия. Через 6 мес лечения вилдаглиптином ГПН уменьшилась на 2.2 ммоль/л [1.2; 3.0]. Терапия ПСМ, привела к значимо меньшему снижению ГПН - на 1.2 ммоль/л [2.2; 0.3] (табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей гликемического контроля на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии (Ме [25%; 75%])

Параметр		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	<i>p</i>
HbA1c,%	0 мес (исходно)	8.0 [7.5; 8.4]	8.3 [7.8; 8.4]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	6.6 [6.3; 7.0]	6.8 [6.6; 7.2]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	6.7 [6.2; 7.0]	6.5 [6.1; 7.0]	<i>p</i> >0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	<0.0001 >0.05 <0.0001	<0.0001 >0.05 <0.0001	
ГПН, ммоль/л	0 мес (исходно)	8.3 [7.5; 9.3]	8.5 [7.8; 9.4]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	6.8 [6.5; 7.2]	6.7 [6.2; 7.6]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	6.0 [5.6; 6.9]	7.2 [6.5; 7.7]	<i>p</i> <0.0001
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	<0.0001 >0.05 <0.0001	<0.0001 <0.05 <0.05	

Показатели постпрандиальной гликемии (ППГ) фиксировались на основании результатов самоконтроля. Результаты анализа дневников самоконтроля выявили достоверное сопоставимое снижение ППГ в обеих группах терапии:

на фоне терапии метформином и вилдаглиптином с 8.4 ммоль/л [7.6; 9.5] до 5.9 ммоль/л [4.9; 6.9], (*p* <0.05);

на фоне терапии метформином и гликлазидом МВ с 8.9 ммоль/л [8.0; 9.9] до 6.4 ммоль/л [5.1; 7.5], все *p* <0.05).

Результаты непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ)

Несмотря на устойчивые представления об отсутствии гипогликемий на фоне монотерапии метформином до интенсификации лечения эпизоды гликемии менее 3.9 ммоль/л были зарегистрированы по данным НМГ в группе 1 у 4 человек (20%), а в группе 2 у 5 человек (25%). Эпизодов гипогликемии <2.8 ммоль/л на фоне приема метформина зафиксировано не было.

Через 6 мес лечения проведение НМГ показало, что за 48 часов исследования в группе вилдаглиптина эпизоды гипогликемии ≤3.9 ммоль/л отмечались только у 1 человека из 20 участников (5%), при этом эпизодов гипогликемии <2.8 ммоль/л выявлено не было. Напротив, в группе ПСМ эпизоды гипогликемии ≤3.9 ммоль/л встречались у 14 человек (70%). Кроме того, на фоне приема ПСМ в 5.9 раз достоверно увеличилась продолжительность эпизодов ≤3.9 ммоль/л по сравнению с исходными данными (табл. 4), в том числе у 5 больных (25%) отмечались кратковременные эпизоды гипогликемии <2.8 ммоль/л. Гипогликемий, требующих посторонней помощи, за весь период наблюдения не было отмечено ни в одной группе лечения.

В обеих группах через 6 мес терапии отмечалось достоверное снижение амплитуды колебаний гликемии по сравнению с исходными данными. Однако в

группе вилдаглиптина эти изменения были значимо более выражены по сравнению с группой ПСМ, достигнув статистических различий уже через 3 мес терапии. Данные различия по амплитуде гликемии потенциально важны для снижения риска осложнений СД, так как амплитуда колебаний гликемии ассоциирована с выраженностью оксидативного стресса.

Таблица 4. Динамика показателей НМГ на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии (Ме [25%; 75%])

Параметр		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	<i>p</i>
Амплитуда колебаний (Аmax-Аmin), ммоль/л	0 мес (исходно)	8.6 [6.0; 10.2]	9.0 [8.6; 10.7]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	5.7 [4.8; 6.3]	9.3 [6.6; 11.0]	<i>p</i> <0.05
	6 мес	4.8 [3.9; 5.5]	7.4 [6.2; 9.9]	<i>p</i> <0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	< 0.0001 < 0.05 < 0.0001	>0.05 < 0.05 < 0.05	
Минимальное значение глюкозы(Аmin), ммоль/л	0 мес (исходно)	4.5 [3.9; 5.0]	4.5 [3.3; 6.4]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	4.4 [3.9; 5.6]	3.6 [3.1; 4.0]	<i>p</i> <0.05
	6 мес	4.6 [4.2; 5.1]	3.7 [2.8; 3.8]	<i>p</i> <0.0001
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	>0.05 >0.05 >0.05	< 0.05 >0.05 < 0.05	
Максимальное значение глюкозы(Аmax), ммоль/л	0 мес (исходно)	11.9[10.1;14.5]	12.6[11.6;15.1]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	9.9 [9.1; 11.0]	13.2 [10.0;14.7]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	9.2[8.5; 9.5]	10.7[10.0; 12.5]	<i>p</i> >0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	< 0.0001 < 0.05 < 0.0001	< 0.05 < 0.0001 < 0.0001	
Количество эпизодов гликемии ≤3.9 ммоль/л	0 мес (исходно)	1[0; 2.0]	0 [0; 1.0]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	0 [0; 1.7]	1.5 [1.2; 3.0]	<i>p</i> <0.05
	6 мес	0	3.0 [1.2; 4.0]	<i>p</i> <0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	>0.05 < 0.05 < 0.05	< 0.05 < 0.05 < 0.05	
Количество эпизодов гликемии <2.8 ммоль/л	0 мес (исходно)	0	0	<i>p</i> >0.05
	3 мес	0	0	<i>p</i> >0.05
	6 мес	0	0 [0; 2.0]	<i>p</i> <0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	>0.05 >0.05 >0.05	>0.05 >0.05 < 0.05	
Общая продолжительность гликемии ≤3.9 ммоль/л, в минутах	0 мес (исходно)	15.0 [0; 60.1]	10.2[4.0; 26.7]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	2.6 [0; 18.3]	35.6 [2.5;145.7]	<i>p</i> <0.05
	6 мес	0 [0; 3.2]	60.2 [39.4;120.0]	<i>p</i> <0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	>0.05 < 0.05 < 0.05	< 0.05 < 0.05 < 0.05	

Сравнение влияния двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии на уровни гормонов поджелудочной железы, показатели функциональной активности β -клеток (НОМА- β), чувствительность к инсулину (НОМА-IR)

При применении вилдаглиптина концентрации ИРИ и С-пептида статистически значимо не менялись на всем протяжении исследования (табл.5).

В группе гликлазида МВ через 3 мес терапии Δ увеличения показателя ИРИ составила на 2.3 мкЕД/мл [-0.8; 9.1] ($p < 0.05$), параллельно отмечалось повышение Δ показателя С-пептида (на 0.9 нг/мл [-0.3; 3.9] ($p < 0.05$)), однако к 6 мес терапии уровни этих гормонов вновь снижались и более не отличались ни от исходных значений ни от показателей в группе вилдаглиптина.

Таблица 5. Динамика изменений ИРИ, С-пептида на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии (Ме [25%; 75%])

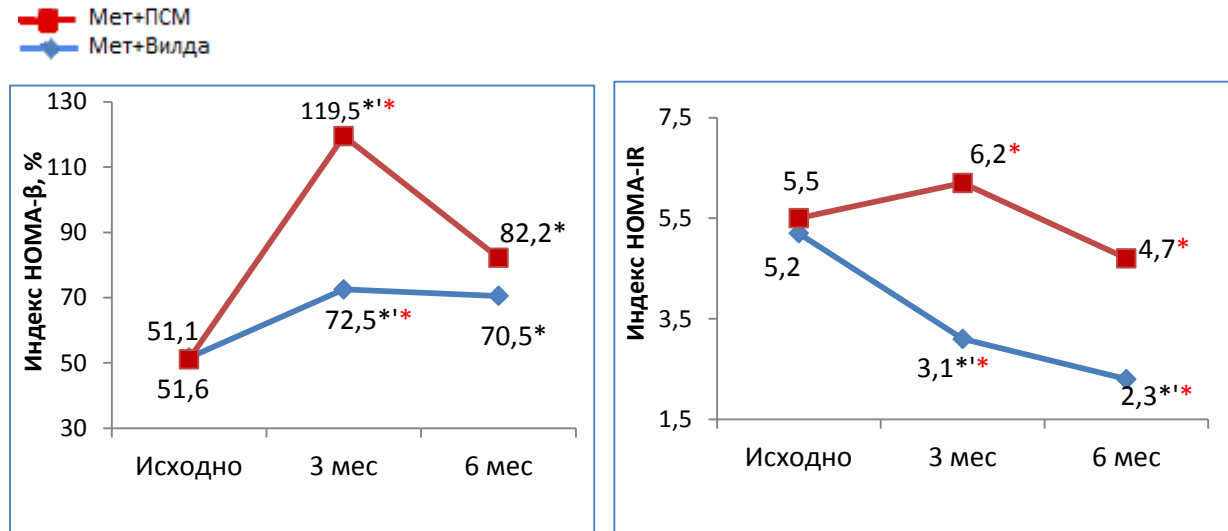
Параметр		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	<i>p</i>
ИРИ, мкЕД/мл	0 мес (исходно)	13.8 [6.3; 19.2]	13.2[9.1; 20.2]	$p > 0.05$
	3 мес	10.4 [6.2; 18.1]	20.9 [13.5; 29.8]	$p < 0.05$
	6 мес	9.9 [5.2; 16.0]	15.5 [11.6; 19.9]	$p > 0.05$
	p_{0-3} p_{3-6} p_{0-6}	> 0.05 > 0.05 > 0.05	< 0.0001 < 0.0001 > 0.05	
С-пептид	0 мес (исходно)	2.1 [1.3; 3.5]	2.8 [1.6; 4.0]	$p > 0.05$
	3 мес	1.7 [1.2; 3.6]	3.9 [2.9; 5.5]	$p < 0.05$
	6 мес	1.9 [0.9; 3.3]	2.7 [2.1; 3.9]	$p > 0.05$
	p_{0-3} p_{3-6} p_{0-6}	> 0.05 > 0.05 > 0.05	< 0.05 < 0.05 > 0.05	

Функциональная активность β - клеток, рассчитанная посредством индекса НОМА- β , через 3 мес лечения увеличилась в обеих группах. Однако на фоне терапии вилдаглиптином увеличение составило 27.6 % ($p < 0.05$ по сравнению с исходным значением), в то время как в группе ПСМ увеличение индекса было достоверно выше: 41.5 % ($p < 0.05$). Через 6 мес терапии произошло достоверное, резкое снижение НОМА- β в группе ПСМ, что нивелировало различия между группами, при этом сохранились статистически отличия от исходных показателей при любом виде лечения (рис.1)

Динамическая оценка чувствительности к инсулину (с использованием суррогатного маркера НОМА-IR) показала, что на фоне лечения вилдаглиптином за 6 мес терапии выраженность инсулинорезистентности (ИР) уменьшалась в 2.2 раза, что возможно обусловлено значимым снижением жировой массы тела и ОТ (суррогатного маркера висцерального ожирения). Применение гликлазида МВ значимо на показатель НОМА-IR не повлияло (рис.1).

Базальные концентрации контринсулярного гормона глюкагона оценивались исходно и через 6 мес лечения. Применение вилдаглиптина не вызывало стимуляции его секреции, так как уровень глюкагона в этой группе не изменился

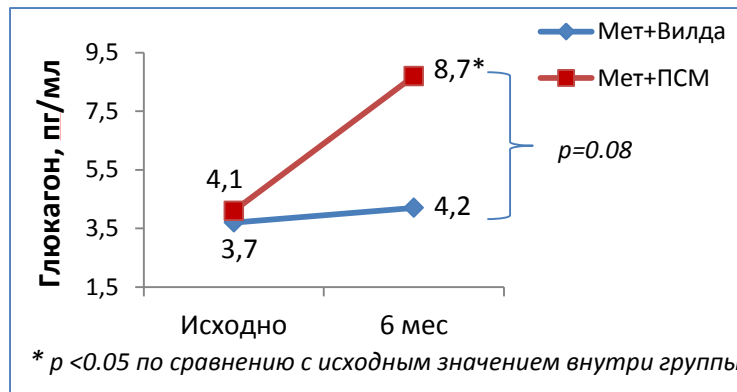
на всем протяжении лечения. Напротив, в группе ПСМ, концентрация глюкагона увеличилась по сравнению с исходными значениями более чем в 2 раза ($p < 0.05$). Недостижение статистических различий между группами через 6 мес лечения ($p = 0.08$), наиболее вероятно обусловлено относительно небольшим объемом выборки (рис. 2). Возможно, что различия в динамике уровня глюкагона ассоциированы с достоверно более частыми гипогликемиями в группе терапии гликлазидом МВ, что может обуславливать значимо большую величину показателя ГПН в этой группе.



* - $p < 0.05$ по сравнению с исходным значением внутри группы

** - $p < 0.05$ сравнение между группами

Рисунок 1. Динамика индекса НОМА-β и НОМА-IR на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии



* $p < 0.05$ по сравнению с исходным значением внутри группы

Рисунок 2. Динамика глюкагона на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии

Оценка интервала QTc за время ХМ-ЭКГ

В группе 1 на фоне терапии вилдаглиптином достоверных изменений длительности интервала QTc не произошло (440.2 мс [420.4; 454.9] vs 427.5 [410.4; 446.7] vs 435.3 [414.9; 445.1] соответственно ($p > 0.05$). Напротив, в группе 2 на фоне терапии ПСМ, через 6 мес выявлено достоверное увеличение интервал QTc в среднем на 5.7 мс по сравнению с исходным значением. Различия между группами были достоверны через 3 и 6 мес лечения ($p < 0.05$) (табл. 6).

Оценка желудочковых экстрасистол за время ХМ-ЭКГ

В группе 1 на фоне терапии вилдаглиптином статистически значимого изменения количества желудочковых экстрасистол за весь период лечения выявлено не было ($p > 0.05$). Напротив, на фоне терапии ПСМ через 6 мес произошло достоверное увеличение числа желудочковых экстрасистол на 10.5 эпизод/чел. по сравнению с исходным значением ($p < 0.05$), возможно связанное с удлинением интервала QTc в данной группе. Различия между группами были достоверны как через 3 так и через 6 мес терапии ($p < 0.05$) (табл. 6).

Таблица 6. Динамика изменения интервала QTc, количества желудочковых экстрасистол на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии по данным ХМ-ЭКГ (Ме [25%; 75%])

Параметр QTc, мс		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	<i>p</i>
	0 мес (исходно)	440.2 [420.4; 454.9]	439.7 [405.0; 464.7]	$p > 0.05$
	3 мес	427.5 [410.4; 446.7]	451.0 [440.9; 461.8]	$p < 0.05$
	6 мес	435.3 [414.9; 445.1]	454.5 [441.7; 467.5]	$p < 0.05$
	p_{0-3}	> 0.05	> 0.05	
	p_{3-6}	> 0.05	> 0.05	
	p_{0-6}	> 0.05	< 0.05	
Желудочковые экстрасистолы (эп/чел/48ч)	0 мес (исходно)	2.0 [0; 14.5]	5.5 [0; 33.7]	$p > 0.05$
	3 мес	0.5 [0; 3.5]	6.0 [0; 17.2]	$p < 0.05$
	6 мес	0 [0; 1.7]	12.5 [0.5; 20.5]	$p < 0.05$
	p_{0-3}	> 0.05	> 0.05	
	p_{3-6}	> 0.05	< 0.05	
	p_{0-6}	> 0.05	< 0.05	

Оценка сегмента ST за время ХМ-ЭКГ

Для оценки ишемических изменений на ЭКГ исследовали сегмент ST. По данным ХМ-ЭКГ элевации или депрессии сегмента ни в одной группе в ходе всего исследования выявлено не было ($p > 0.05$). Вероятным объяснением является отсутствие у пациентов сопутствующих тяжёлых ССЗ и тяжёлых гипогликемий.

Оценка вариабельность сердечного ритма (BCP) за время ХМ-ЭКГ

Исходная BCP, отражающая вегетативную регуляцию сердечной деятельности, характеризовалась нормальными значениями показателей временного метода оценки BCP. Через 3 и 6 мес на фоне терапии вилдаглиптином произошло достоверное увеличение лишь одного параметра - SDNN, отражающего все циклические компоненты BCP ($p < 0.0001$). Напротив, в группе терапии ПСМ через 3 и 6 мес этот показатель статистически значимо уменьшился по сравнению с исходным значением ($p < 0.0001$), что является прогностически неблагоприятным в отношении развития вегетативной neuropathии. Однако различия между группами не достигли статистической значимости ($p > 0.05$), (табл.7).

Таблица 7. Динамика изменений показателей временного метода оценки ВСР на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии (Ме [25%; 75%])

Параметр		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	<i>p</i>
SDNN, msec	0 мес (исходно)	123.1 [102.9;140.7]	127.0 [95.8;170.0]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	130.0 [106.8;143.1]	112.3 [100.8;136.9]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	129.0 [100.5;140.0]	113.0 [103.8;146.0]	<i>p</i> >0.05
	<i>p</i> ₀₋₃ <i>p</i> ₃₋₆ <i>p</i> ₀₋₆	< 0.0001 >0.05 < 0.0001	< 0.0001 >0.05 < 0.0001	
SDANN, msec	0 мес (исходно)	111.0[98.0; 130.0]	117.0[88.5; 167.0]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	105.9[93.0; 126.1]	105.8[90.1; 113.8]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	105.1[93.0; 130.0]	104.1 [94.0;123.7]	<i>p</i> >0.05
RMSSD, msec	0 мес (исходно)	26.5[18.0; 32.0]	27.4[17.3; 43.5]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	27.0 [17.8; 30.9]	27.1[18.4; 36.9]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	27.0 [18.5; 32.0]	25.0[18.4; 39.5]	<i>p</i> >0.05
pNN50, %	0 мес (исходно)	6.1 [2.5; 10.0]	6.7 [1.6;16.0]	<i>p</i> >0.05
	3 мес	7.1 [1.9; 9.3]	4.9 [2.1;15.1]	<i>p</i> >0.05
	6 мес	7.5 [2.0; 9.5]	4.9 [1.1; 14.0]	<i>p</i> >0.05

Влияние двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии на антропометрические показатели, композиционный состав тела и уровень адипонектина

Через 6 мес на фоне терапии вилдаглиптином были достигнуты статистически значимые отличия противоположной направленности всех основных антропометрических показателей как в сравнении с исходными значениями, так и с группой ПСМ (табл.8).

Масса тела при лечении вилдаглиптином достоверно уменьшилась на 5.1 кг [2.9; 5.6] (на 6.2 % от исходного), тогда как при лечении ПСМ увеличилась на 2.5 кг [3.4; 2.0] (на 3.2 % от исходного). В группе вилдаглиптина это сопровождалось достоверным снижением показателей ИМТ и ОТ (на -1.5 кг/м² и на -6.0 см соответственно), (рис.3, табл.8).

Напротив, наличие в составе комбинированной терапии ПСМ через 6 мес привело к достоверному увеличению относительно исходных значений ИМТ (на +0.8 кг/м²) и ОТ (на +3.5 см) (рис.3, табл. 8).

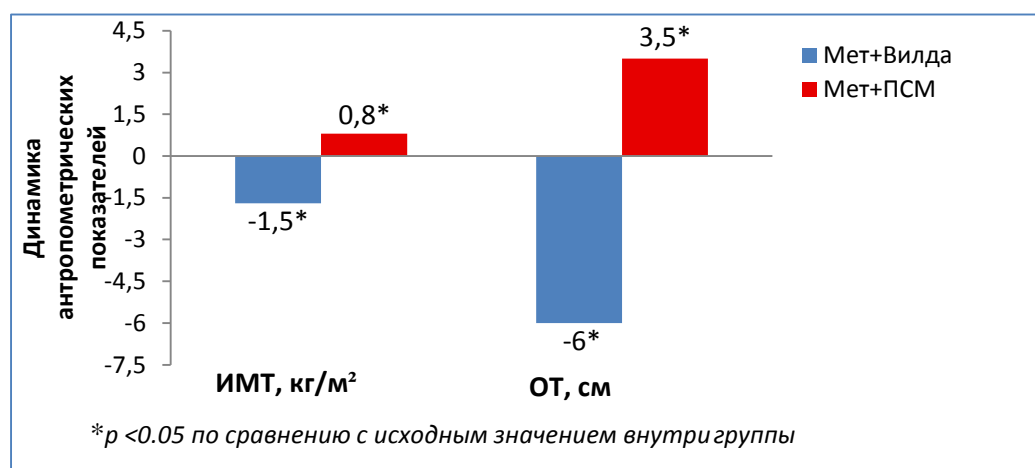


Рисунок 3. Динамика антропометрических показателей через 6 месяцев на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии

Композиционный состав тела через 6 мес в группах лечения также изменился разнонаправленно (табл. 8).

При комбинированном лечении метформин + вилдаглиптин статистически значимо уменьшилась масса жировой ткани – в среднем на 4021.5 г [2043.2; 5030.0], также достоверно снизились региональный процент жира с учетом его содержания в костной ткани и процент жира в тканях без учета костной ткани. Принципиально важно, что масса тощей ткани при этом не изменилась (рис.4, табл. 8), так как мышечная ткань в том числе играет важнейшую роль в процессах утилизации глюкозы.

Присоединение ПСМ сопровождалось достоверным увеличением массы жировой ткани через 6 мес в среднем на 2377.0 г [2974.0; 171.2] (рис.4), изменения остальных параметров были статистически незначимы (табл. 8).

Таблица 8. Динамика изменения антропометрических показателей и композиционного состава тела на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии (Ме [25%; 75%])

Параметр		метформин + вилдаглиптин	метформин + гликлазид МВ	p
Масса тела, кг	0 мес (исходно)	81.8 [81.3; 96.0]	78.5 [73.0; 105.0]	$p > 0.05$
	3 мес	79.8 [74.3; 96.8]	80.0 [77.3; 103.0]	$p > 0.05$
	6 мес	77.0 [73.4; 93.6]	81.4 [78.9; 107.0]	$p < 0.05$
	p_{0-3} p_{3-6} p_{0-6}	$p > 0.05$ $p > 0.05$ < 0.0001	$p > 0.05$ $p > 0.05$ < 0.0001	
ИМТ, кг/м ²	0 мес (исходно)	32.2 [29.2; 34.0]	31.4 [28.6; 36.7]	$p > 0.05$
	3 мес	31.5 [28.5; 33.3]	32.0 [29.1; 37.1]	$p > 0.05$
	6 мес	30.4 [28.1; 31.9]	32.4 [29.8; 37.5]	$p < 0.05$
	p_{0-3} p_{3-6} p_{0-6}	< 0.0001 < 0.0001 < 0.0001	< 0.0001 < 0.0001 < 0.0001	
ОТ, см	0 мес (исходно)	105 [99; 118]	102 [105; 119]	$p > 0.05$
	3 мес	102 [97; 113]	103 [98; 122]	$p > 0.05$
	6 мес	99.0 [95; 108]	106 [100; 123]	$p < 0.05$

	p_{0-3} p_{3-6} p_{0-6}	< 0.0001 < 0.0001 < 0.0001	< 0.0001 < 0.0001 < 0.0001	
Масса жировой ткани, г	0 мес (исходно)	34128.0 [31850.5; 37805.1]	30648.0 [30081.5; 36572.0]	$p > 0.05$
	6 мес	29863.0 [29408.2; 34184.1]	33320.4 [31250.3; 35100.1]	$p < 0.05$
	p_{0-6}	< 0.05	< 0.05	
Масса тощей ткани, г	0 мес (исходно)	44910.2 [42738.0; 55189.5]	44989.8 [44322.1; 65552.9]	$p > 0.05$
	6 мес	44798.2 [43056.2; 54933.5]	45210.0 [44356.2; 68691.8]	$p > 0.05$
	p_{0-6}	> 0.05	> 0.05	
Жир в тканях без учёта костной ткани, %	0 мес (исходно)	42.9 [33.8; 45.7]	40.4 [35.8; 43.7]	$p > 0.05$
	6 мес	39.2 [33.9; 41.1]	42.9 [36.0; 44.1]	$p > 0.05$
	p_{0-6}	< 0.05	> 0.05	
Региональный % жира с учетом его содержания в костной ткани	0 мес (исходно)	41.7 [32.6; 43.9]	39.3 [35.0; 42.5]	$p > 0.05$
	6 мес	38.5 [32.7; 39.8]	38.9 [34.8; 43.7]	$p > 0.05$
	p_{0-6}	< 0.05	$p > 0.05$	

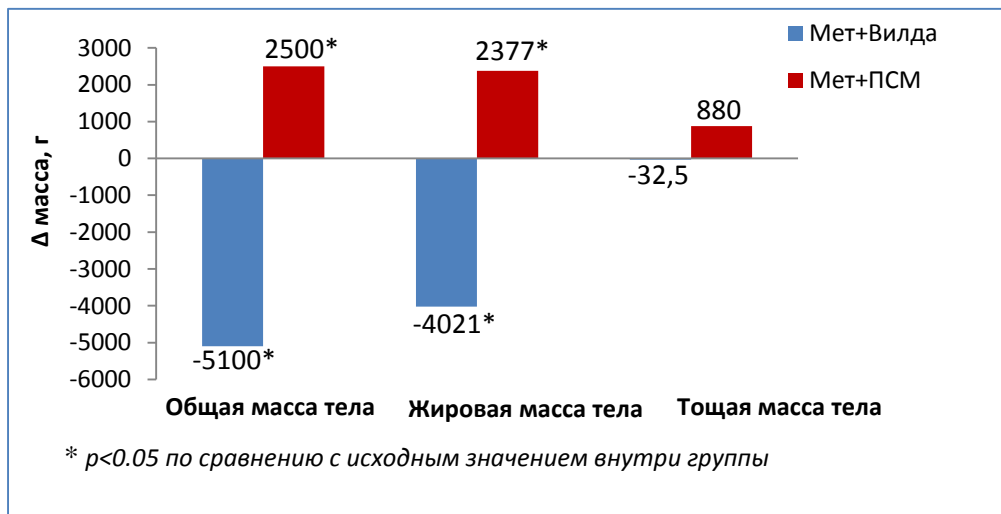


Рисунок 4. Динамика показателей композиционного состава тела через 6 месяцев на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии

Динамика изменений гормона жировой ткани адипонектина через 3 и 6 мес наблюдения существенно различалась в зависимости от вида проводимого лечения.

На фоне терапии вилдаглиптином концентрация адипонектина через 3 мес лечения достоверно увеличилась (с 5.0 мкг/мл [3.0; 8.8] до 9.1 мкг/мл [6.0; 13.9] ($p < 0.05$), тенденция к увеличению по сравнению с исходными значениями сохранилась и через 6 мес терапии: до 10.7 мкг/мл [7.1; 14.9] ($p < 0.05$), что значимо отличалось от динамики показателей в группе применения ПСМ.

В группе ПСМ через 3 мес отмечалось небольшое достоверное увеличение уровня адипонектина (с 5.1 мкг/мл [3.1; 7.5] до 6.1 мкг/мл [4.6; 9.4] ($p < 0.05$), но далее через 6 мес статистически значимые различия уровня адипонектина по сравнению с исходными

значениями отсутствовали. Выявлена отрицательная корреляционная связь между снижением жировой массы и повышением уровня адипонектина в группе терапии вилдаглиптином ($r = -0.41$, $p = 0.04$).

Таким образом, помимо благоприятного воздействия на динамику массы тела и его композиционный состав присоединение к терапии ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина обеспечивало повышение концентрации адипонектина (чей низкий уровень является известным маркером высокого сердечно-сосудистого риска) (рис. 5).

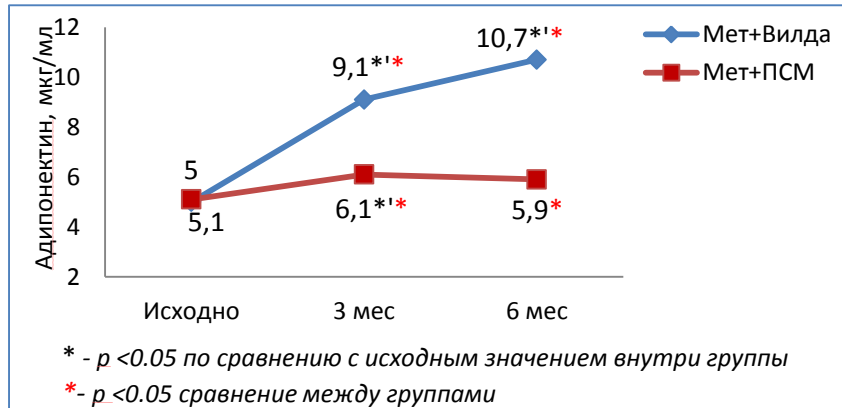


Рисунок 5. Динамика адипонектина через 3 и 6 месяцев на фоне двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии

Влияние двух вариантов комбинированной сахароснижающей терапии на негликемические параметры безопасности лечения

Помимо вышеприведенных результатов динамического сравнения двух видов комбинированной сахароснижающей терапии для оценки безопасности в динамике проводилась оценка функции печени, почек, уровня альфа-амилазы (повторные биохимические исследования). В обеих группах больных не было выявлено каких-либо изменений биохимических параметров по сравнению с данными на момент включения в исследование.

Оценка влияния исследуемых вариантов комбинированной сахароснижающей терапии на уровень АД не являлась задачей нашего исследования. Однако в ходе работы были сделаны следующие наблюдения:

- у 4-х человек в группе вилдаглиптина через 6 мес было зафиксировано снижение показателей АД (как САД, так и ДАД), потребовавшее небольшого уменьшения доз гипотензивных препаратов;

- применение в составе комбинации вилдаглиптина характеризовалось небольшим снижением САД и ДАД по сравнению с исходным значением, тогда как использование гликлазида МВ не оказало существенного влияния на эти параметры.

Кроме того, в обеих группах лечения произошли благоприятные изменения липидного спектра (уменьшение показателей ОХС и ЛПНП), а при применении вилдаглиптина и снижение ТГ. Однако интерпретация этих результатов затруднена, так как пациенты во-первых достигли значительного улучшения гликемического контроля, во-вторых получали нерандомизированную липидоснижающую терапию (вид которой, однако, не менялся на всем протяжении исследования).

ВЫВОДЫ

1. У больных СД 2 типа, с длительностью заболевания <5 лет с момента выявления заболевания, не достигающих адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформином, присоединение ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптин) либо ПСМ (гликлазид модифицированного высвобождения) через 6 мес лечения обеспечивают сопоставимую сахароснижающую эффективность (снижение HbA1c на 1.4% и 1.6% соответственно). При этом уровни HbA1c менее 7% через 6 мес лечения ингибитором ДПП-4 достигают 70% пациентов, на ПСМ 65% пациентов.
2. Через 6 месяцев после интенсификации лечения ПСМ (гликлазидом МВ) эпизоды гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л по данным НМГ испытывают 70% пациентов, при этом их суммарная длительность увеличилась в среднем в 5.9 раз по сравнению с исходными данными, у 25 % пациентов на терапии ПСМ отмечались эпизоды гипогликемии <2.8 ммоль/л. Напротив, на фоне терапии ингибитором ДПП-4 (вилдаглиптином) эпизоды гипогликемии ≤ 3.9 ммоль/л испытывали только 5 % пациентов, гипогликемические события <2.8 ммоль/л не наблюдались.
3. На фоне присоединения к метформину ПСМ через 6 месяцев лечения по данным ХМ-ЭКГ выявлено достоверное удлинение интервала QT на 5.7 мс [0; 40.0], увеличение числа эпизодов желудочковых экстрасистол на 10.5 эп/чел/48ч [0;104.7] по сравнению с исходным значением, что было возможно обусловлено развитием гипогликемий, подтверждённых параллельным НМГ. В группе терапии вилдаглиптином данные изменения не были отмечены.
4. Добавление к терапии метформином вилдаглиптина либо гликлазида МВ приводит к сопоставимому увеличению функциональной активности β - клеток по индексу НОМА- β (на 28.7 % и 29.2 % соответственно ($p > 0.05$)). Комбинированное лечение метформином и вилдаглиптином через 6 мес приводит к достоверному снижению степени выраженности ИР в 2.2 раза на фоне значимого снижения жировой массы тела и окружности талии в отличие от терапии метформином и гликлазидом МВ, не оказавшей значимого влияния на динамику чувствительности к инсулину (по индексу НОМА-IR).
5. При интенсификации лечения гликлазидом МВ отмечено достоверное увеличение концентрации глюкагона в 2.1 раза по сравнению с исходным значением. Напротив, терапия вилдаглиптином не сопровождалась значимой динамикой уровня глюкагона плазмы.
6. Добавление вилдаглиптина к метформину через 6 месяцев сопровождается снижением веса в среднем на 5.1 кг, жировой массы тела на 4.0 кг (при сохранении тощей массы тела), при этом происходит значимое уменьшение окружности талии (суррогатного маркера висцерального ожирения) в среднем на 6 см, достоверным увеличением концентрации гормона жировой ткани адипонектина на 46.7 %. Напротив, интенсификация лечения ПСМ гликлазидом МВ достоверно ухудшала антропометрические показатели и параметры композиционного состава тела.

Практические рекомендации

1. При выборе оптимальной рациональной комбинации сахароснижающих средств следует учитывать, что преимуществами присоединения к метформину ингибитора ДПП-4 по сравнению с ПСМ является отсутствие потенциальных проаритмогенных влияний в связи с более низким риском гипогликемий.
2. Комбинация метформина и ингибитора ДПП-4 может быть предпочтительна у лиц с избыточным весом, так как сопровождается снижением массы тела за счет уменьшения жировой массы (до 4 кг за 6 месяцев).
3. Применение препаратов ПСМ может стимулировать секрецию глюкагона (в отличие от ингибиторов ДПП-4), что на фоне истощения секреторной способности β -клеток может затруднять достижение удовлетворительного гликемического контроля.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарный диабет. – 2012. - №1.- С. 25-30.
2. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при сахарном диабете 2 типа: сердечно-сосудистые эффекты // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 6. – С. 33-42.
3. Шестакова М.В. Сухарева О.Ю., Чернова Т.О., Шмушкович И.А., Александров А.А., Ильин А.В., Дедов И.И. Комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина в лечении сахарного диабета 2 типа: эффективный контроль гликемии, массы тела и его композиционного состава // Терапевтический архив. – 2013. –Том 85, № 8. - С. 49-55.
4. Шмушкович И.А., Чернова Т.О., Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Оценка количественного состава тела на фоне комбинированной терапии препаратами вилдаглиптином и метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» 27-31 мая 2012 г. Сборник тезисов.
5. Шмушкович И.А., Мартыанова И.И., Сухарева О.Ю., Шестакова М.В, Александров А.А., Дедов И.И. Оценка безопасности и эффективности комбинированной терапии препаратами вилдаглиптином и метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // VI Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке-время объединения усилий» 19-22 мая 2013. Сборник тезисов.
6. Schmushkovich I., Sukhareva O., Shestakova M., Chernova T., Ilin A., Alexandrov A., Dedov I. Intensification of antihyperglycaemic treatment with DPP-4 inhibitor: influence on body composition and adipokine level // Diabetologia.- 2013-. Vol. 56 (1).-P.469-450

Список основных сокращений

- СД – сахарный диабет
 СД 2 типа – сахарный диабет второго типа
 ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания
 ГПН – гликемия плазмы натощак
 ППГ – постпрандиальная гликемия
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины
 ДПП – 4 – фермент дипептидилпептидаза – 4
 ГПП -1 – глюкагоноподобный пептид – 1
 ИР - инсулинорезистентность
 мс – миллисекунды

CGMS – система непрерывного мониторинга глюкозы

НМГ – непрерывное мониторирование гликемии

HbA1c – гликированный гемоглобин фракции С

QT интервал – время от начала зубца Q (или R при отсутствии Q) до конца зубца T на ЭКГ

QTc интервал - интервал QT скорригированный на частоту сердечных сокращений

BSP – вариабельность сердечного ритма

SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов R-R за весь изучаемый период, для оценки общей BSP

SDANN (мс) - стандартное отклонение средних NN, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-ти минутные), которое позволяет оценить изменения ЧСС цикличностью с периодом более 5 минут, используется для оценки низкочастотных компонент вариабельности ритма

pNN50 (%) – процент кардиоциклов, длительность которых отличается от предыдущих более чем на 50 мс, этот показатель применяется для оценки коротковолновых колебаний и коррелируют с мощностью высоких частот

RMSSD (мс) – среднеквадратичное отклонение абсолютных приращений длительности кардиоциклов, для оценки высокочастотных компонентов BSP

Подписано в печать: 15.11.13

Объем: 1,0 п.л.

Тираж: 100 экз. Заказ № 140

Отпечатано в типографии «Реглет»
г. Москва, Ленинский проспект, д.2
(495) 978-66-63, www.reglet.ru