



Н.М. Протас^{1,2}, Н.В. Скрипник¹, Я.М. Протас³,
Н.В. Мельник³, Л.Я. Білик⁴

Переваги переходу до комбінованої терапії ситагліптин/метформін за неефективності стартової монотерапії метформіном у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла

¹ Івано-Франківський національний медичний університет

² Обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ

³ ДЗ «Відділкова лікарня станції Івано-Франківськ ДТГО «Львівська залізниця», Івано-Франківська область

⁴ Центральна міська клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ

Мета дослідження — проаналізувати ефективність переходу на подвійну терапію метформіном та ситагліптином у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла, в яких монотерапія метформіном на попередньому етапі лікування не забезпечила адекватний контроль глікемії.

Матеріали та методи. Дослідження здійснено на базі ендокринологічного відділення обласної клінічної лікарні та поліклініки станції Івано-Франківськ Львівської залізниці за період з вересня 2013 р. до березня 2014 р. Оцінювали результати обстеження та лікування 18 стаціонарних та амбулаторних хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. Дизайн дослідження передбачав порівняльний аналіз концентрації HbA_{1c} в крові перед початком та через 90 днів після переходу з монотерапії метформіном (1000 мг двічі на добу) на комбіноване лікування ситагліптин/метформін («Янумет 50/1000», MSD, двічі на добу).

Результати та обговорення. Встановлено статистично значуще зниження рівня глікованого гемоглобіну (критерій знаків: $p = 0,000062$) після переходу на комбіновану терапію. Медіана такого зниження склала 0,7 (0,4; 1,2) %. Цільового рівня HbA_{1c} вдалося досягнути у 94 % хворих протягом перших трьох місяців лікування, застосовуючи нову схему. Це стосувалося і пацієнтів, які не змогли достатньою мірою модифікувати свій спосіб життя.

Висновки. Додаткове призначення ситагліптину забезпечує адекватний контроль глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла, в яких неефективна монотерапія метформіном у субмаксимальних дозах.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, глікований гемоглобін, ситагліптин.

В Україні, за даними центру медичної статистики вітчизняного МОЗ, на сьогодні цукровий діабет (ЦД) діагностовано в понад 1,3 млн пацієнтів. Однак реальна кількість хворих в Україні, як показують результати епідеміологічних досліджень, у 2–2,5 рази вища внаслідок недиагностованих випадків хвороби. Світова статистика свідчить, що захворюваність на цю патологію становить щонайменше 6,5–7 %, і, за прогнозами експертів ВООЗ, кількість хворих у 2030 р. може досягти півмільярда. Таким чином, швидкість і масштаби поширення захворювання вражають.

З усіх пацієнтів приблизно 85–90 % становлять хворі на ЦД 2 типу. Розвиток пізніх усклад-

нень ЦД 2 типу зумовлює суттєве зниження якості життя, втрату працездатності, зменшення на 10–30 % тривалості життя [4]. У підгрупі хворих із цією патологією, які страждають від ожиріння, ризик виникнення ускладнень від хронічної гіперглікемії значно вищий, ніж в осіб з нормальною масою тіла, через наявність у таких хворих артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, що пришвидшує ризик виникнення серцево-судинних катастроф [1]. Ретельний контроль глікемії зі зниженням глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1 % дає можливість зменшити смертність від ускладнень на 21 %, вірогідність розвитку інфаркту міокарда — на 14 %, мікросудинних ускладнень — на 37 %, хвороби периферичних судин — на 43 % (за даними UKPDS, Британського проспективного дослідження ЦД 2 типу, 2000 р.).

Сучасні підходи в лікуванні ЦД 2 типу передбачають ступінчасту терапію та інноваційні препарати — інгібітори дипептидилпептидази-4

Стаття надійшла до редакції 21 березня 2014 р.

Протас Надія Михайлівна, асист. каф. ендокринології, лікар-ендокринолог
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Тарнавського, 20, кв. 7
E-mail: nadya_protas@ukr.net

Таблиця
Зміна концентрації глікованого гемоглобіну після оптимізації схеми лікування

Схема медикаментозного лікування	Глікований гемоглобін, % (n = 18)	
	M ± SD	Me (0,5L; 0,5U)
Метформін 1000 мг двічі на день	7,59 ± 0,42	7,5 (7,2; 8,0)
Метформін 1000 мг + ситагліптин 50 мг двічі на день	6,77 ± 0,27	6,8 (6,6; 7,0)

(ДПП-4) сьогодні посідають важливе місце серед інших груп цукрознижувальних препаратів. Потенційні переваги інгібіторів ДПП-4 підтверджено низкою досліджень. Ефективність одного з них — ситагліптину — на етапах комплексної послідовної терапії хворих на цукровий діабет з надлишковою масою тіла продовжує вивчатися [2, 6, 7].

Мета дослідження — проаналізувати ефективність переходу на подвійну терапію метформіном та ситагліптином у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла, в яких монотерапія метформіном на попередньому етапі лікування не забезпечила адекватний контроль глікемії.

Матеріали та методи

Дослідження здійснено на базі ендокринологічного відділення обласної клінічної лікарні та поліклініки станції Івано-Франківськ Львівської залізниці за період з вересня 2013 р. до березня 2014 р. Проаналізовано результати обстеження та лікування 18 стаціонарних та амбулаторних хворих на ЦД 2 типу з надлишковою масою тіла.

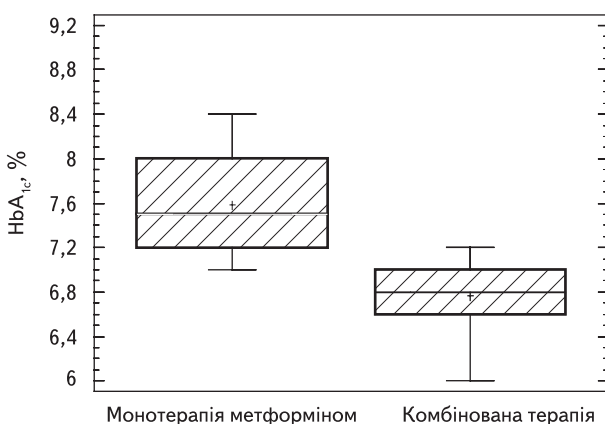


Рисунок. Медіанно-квартильна оцінка глікованого гемоглобіну на етапах лікування:
 ▨ — нижній кватиль, медіана та верхній кватиль;
 ⊥ — 0–100 % усіх значень

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: 1) індекс маси тіла понад 30 кг/м²; 2) попередня монотерапія метформіном 2000 мг на добу щонайменше 6 міс до старту дослідження; 3) рівень HbA_{1c} понад 7 % перед початком переходу на подвійну комбіновану терапію. Критерій вилучення — декомпенсація ЦД.

Дизайн дослідження передбачав порівняльний аналіз концентрації HbA_{1c} в крові перед початком та через 90 днів після переходу з монотерапії на комбіноване лікування ситагліптин/метформін («Янумет 50/1000», MSD). Цей показник визначали в усіх хворих у сертифікованій лабораторії обласної клінічної лікарні за стандартною методикою з допомогою аналізатора гемоглобінів BIO-RAD D-10.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконаний з допомогою комп'ютерної програми STATGRAPHICS Plus Version 5.1. Отримані дані представлено у вигляді M ± SD (середнє арифметичне ± стандартне відхилення) та в медіанно-квартильних оцінках Me (0,5L; 0,5U) (медіана (нижній кватиль — 25 %; верхній кватиль — 75 %)). Для порівняння груп даних використані методику непараметричної статистики, зокрема для парних даних — критерій знаків.

Результати та обговорення

Аналіз даних показав, що середній вік пацієнтів (n = 18) становив (55,8 ± 3,8) (Me (25 %; 75 %) — 56,5 (53,0; 58,0)) року. З них було 12 (66,7 %) чоловіків, решта — жінки. Стаж діабету обстежених хворих — 3–5 років. Контроль ефективності лікування здійснювали в амбулаторних умовах регулярно шляхом визначення як рівня глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії, так і рівня HbA_{1c}. Неможливість досягнення цільових рівнів цих показників за останні 6 міс, незважаючи на перегляд способу життя, стійкої компенсації супутньої патології пацієнтів на тлі монотерапії метформіном у дозі 2000 мг на добу було передумовою зміни схеми лікування на ситагліптин/метформін у дозі 50/1000. При цьому HbA_{1c} ми розцінювали як найголовніший критерій тривалої компенсації вуглеводного обміну, ефективності терапії.

Згідно з отриманими результатами через 90 днів лікування комбінацією ситагліптин/метформін тільки в одного пацієнта з 18 (5,6 %) HbA_{1c} перевищував 7 %. У решти хворих цей показник досяг цільового рівня (таблиця).

Для порівняння рівня HbA_{1c} у крові хворих до та після додавання їм у схему лікування інгібітору ДПП-4 використали статистичний тест — критерій знаків. Статистика цього тесту становить

4,00694; $p = 0,000062$. Оскільки $p < 0,05$, бачимо статистично значущу різницю в 95 % конфіденційному інтервалі. Отже, значення досліджуваного показника переконливо знизилося з початком комбінованої терапії (рисунок).

При цьому медіана зниження HbA_{1c} становила 0,7 (0,4; 1,2) %. Наші результати збігаються з даними інших авторів [3, 5].

Слід відмітити, що із початком приєднання ситагліптину контроль глікемії став ефективнішим, але при цьому хворі не відзначали гіпоглікемічних станів. Жоден із пацієнтів не зауважив погіршення в самопочутті, які можна було б зарахувати до виявів побічної дії ситагліптину, відповідно до застережень виробника, указаних в інструкції для застосування.

Деякі пацієнти не спромоглися достатньою мірою оптимізувати спосіб життя, а саме: збалансувати харчування та скоригувати масу тіла, повністю відмовитися від шкідливих звичок і посилити фізичну активність. Препарат показав дієвість і за таких умов. Тому він показаний хворим, які не в змозі за короткий час подолати недоліки у способі життя, несумісні зі стратегією лікування цієї хвороби.

Таким чином, якщо монотерапія метформіном у субмаксимальних дозах у хворих на ЦД 2

типу з надлишковою масою тіла стає недостатньою для контролю рівня глікемії, додаткове призначення на наступному етапі ситагліптину здатне ефективно покращити контроль глікемії, тим самим призупинивши прогресування віддалених наслідків ЦД.

Висновки

1. Приєднання ситагліптину до терапії метформіном на наступному етапі після неефективної монотерапії бігуанідом у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла забезпечує статистично значуще зниження рівня глікованого гемоглобіну в 95 % конфіденційному інтервалі (статистика тесту критерію знаків — 4,00694; $p = 0,000062$). Медіана зниження становила 0,7 (0,4; 1,2) %.

2. Цільового рівня HbA_{1c} ($\leq 7\%$) вдалося досягнути в 94 % хворих упродовж уже перших 3 міс лікування, зокрема й у пацієнтів, які не спромоглися достатньою мірою модифікувати спосіб життя.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого вивчення ймовірний вплив ситагліптину на клінічний перебіг метаболічного синдрому, зокрема на такі його складові, як рівень холестерину та масу тіла.

Література

1. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 80—82.
2. Aschner P., Katzeff H.L., Guo H. et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. — 2010. — Vol. 12. — P. 252—261.
3. Derosa G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and b-cell function // Expert Opin. Pharmacother. — 2012. — Vol. 13, N 17. — P. 2433—2442.
4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35. — P. 1364—1379.
5. Reasner C.L., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. — 2011. — Vol. 13, N. 7. — P. 644—652.
6. Reynolds J.K. Fixed-dose combination of sitagliptin and metformin for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Metab. Syndr. Obes. — 2009. — Vol. 2. — P. 127—134.
7. Williams-Herman D. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,426 patients with type 2 diabetes // BMC Endocr. Disord. — 2010. — Vol. 10, N 7. — P. 1—21.

Н.М. Протас^{1,2}, Н.В. Скрипник¹, Я.М. Протас³, Н.В. Мельник³, Л.Я. Бильк⁴

Преимущества перехода к комбинированной терапии ситаглиптин / метформин при неэффективности стартовой монотерапии метформином у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела

¹ Ивано-Франковский национальный медицинский университет
² Областная клиническая больница, г. Ивано-Франковск
³ ГУ «Отделенческая больница станции Ивано-Франковск
ГТОО «Львовская железная дорога», Ивано-Франковская область
⁴ Центральная городская клиническая больница, г. Ивано-Франковск

Цель исследования — проанализировать эффективность перехода на двойную терапию метформином и ситаглиптином у больных сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином на предыдущем этапе лечения не обеспечила адекватный контроль гликемии.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе эндокринологического отделения областной клинической больницы и поликлиники станции Ивано-Франковск Львовской железной дороги за период с сентября 2013 г. по март 2014 г. Оценивали результаты обследования и лечения 18 стационарных и амбулаторных больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела. Дизайн исследования предусматривал сравнительный анализ концентрации HbA_{1c} в крови перед началом и через 90 дней после перехода с монотерапии метформином (1000 мг дважды в сутки) на комбинированное лечение ситаглиптин/метформин («Янумет 50/1000», MSD, дважды в сутки).

Результаты и обсуждение. Установлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (критерий знаков: $p = 0,000062$) после перехода на комбинированную терапию. Медиана такого снижения составила 0,7 (0,4; 1,2) %. Целевой уровень HbA_{1c} удалось достичь у 94 % больных на протяжении первых трех месяцев лечения, применяя новую схему. Это касалось и тех пациентов, которые не смогли в достаточной мере модифицировать свой образ жизни.

Выводы. Дополнительное назначение ситаглиптина обеспечивает адекватный контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, у которых неэффективна монотерапия метформином в субмаксимальных дозах.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, ситаглиптин.

N.M. Protas^{1,2}, N.V. Skrypnik¹, Ya.M. Protas³, N.V. Melnyk³, L.Ya. Bilyk⁴

The advantages of combined therapy with sitagliptin/metformin in metformin-resistant obese patients with type 2 diabetes mellitus

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
² Ivano-Frankivsk Regional Hospital, Ukraine
³ Departmental Hospital of the Ivano-Frankivsk station of the «Lviv Railway»,
Ivano-Frankivsk region, Ukraine
⁴ Ivano-Frankivsk Central City Hospital, Ukraine

Objective. To analyze the efficacy of combined treatment with sitagliptin/metformin in obese patients with type 2 diabetes mellitus, who failed to maintain adequate blood sugar level with metformin monotherapy.

Materials and methods. The research was held at the Endocrinology Department of Ivano-Frankivsk Regional in-patient Hospital and Ivano-Frankivsk Station out-patient Hospital of Lviv Railway from September 2013 to March 2014. The assessment of the results of examinations and treatment was held for 18 in- and out-patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. The design of investigation implied comparative analysis of HbA_{1c} blood concentration before (metformin 1000 mg bid) and 90 days after combined treatment with sitagliptin/metformin («Janumet 50/1000», MSD, bid).

Results and discussion. The significant decrease in glycated hemoglobin levels was observed after the start of combined therapy (criterion $p = 0.000062$). Median decrease was 0.7 (0.4; 1.2) %. Target level of HbA_{1c} was achieved within first 3 months of new combined therapy, which included patients, who failed to modify their mode of life.

Conclusions. The additional sitagliptin administration provided the adequate glycemia control in obese patients with type 2 diabetes mellitus, in cases, when monotherapy with metformin in submaximal doses appeared to be ineffective.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, sitagliptin.