

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7

Влияние иДПП-4 эвоглиптина на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики по сравнению с препаратами производных сульфонилмочевины (собственный опыт)

М.Ф. Калашникова¹, Е.В. Теплов², Н.В. Лиходей¹, Е.С. Малолеткина¹, К.С. Вавильченкова², И.В. Глинкина¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Важной задачей организации работы диабетологической помощи является ранняя диагностика заболевания с целью назначения эффективной и безопасной сахароснижающей терапии. Для анализа эффективности и безопасности применения современных сахароснижающих препаратов (ССП) в реальную клиническую практику активно внедряются технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы, или флеш-мониторинга, которые позволяют более подробно оценить колебания уровня глюкозы в течение заданного временного диапазона. В течение двух последних десятилетий были достигнуты существенные успехи в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) благодаря внедрению в клиническую практику новых классов ССП. Действие препаратов, относящихся к группе ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), основано на инсулинзависимой модуляции выработки инсулина и глюкагона. Их применение характеризуется высоким профилем безопасности, включая крайне низкий риск развития гипогликемических состояний у пациентов с СД2. Авторами представлен собственный опыт применения иДПП-4 эвоглиптина у данной категории пациентов. Отмечена выраженная тенденция к снижению общего числа зафиксированных с помощью флеш-мониторинга гипогликемических состояний, суммарного показателя времени, проведенного в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, и времени, проведенного в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л. Появление на российском рынке современных, доступных препаратов из группы иДПП-4 отечественного производства может стать фактором, способным существенно повлиять на безопасность терапии СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахароснижающий препарат, непрерывный мониторинг уровня глюкозы, сахарный диабет, диабетологическая помощь, гипогликемия, эвоглиптин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Калашникова М.Ф., Теплов Е.В., Лиходей Н.В., Малолеткина Е.С., Вавильченкова К.С., Глинкина И.В. Влияние иДПП-4 эвоглиптина на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики по сравнению с препаратами производных сульфонилмочевины (собственный опыт). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(9):598–605. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7.

Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor evogliptin on glycemic variability and time in range in patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice compared with sulfonylureas (authors experience)

M.F. Kalashnikova¹, E.V. Teplov², N.V. Likhodey¹, E.S. Maloletkina¹, K.S. Vavil'chenkova², I.V. Glinkina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russian Federation

ABSTRACT

An early diagnosis of diabetes to prescribe effective and safe glucose-lowering therapy is important for organizing diabetes care. To analyze the efficacy and safety of modern glucose-lowering drugs, continuous glucose monitoring, or flash glucose monitoring, allowing a more detailed assessment of glycemic fluctuations within a specified period of time is actively introduced into real-world clinical practice. Over the past two decades, significant progress has been made in providing specialized medical care to patients with type 2 diabetes (T2D) due to the introduction of novel classes of glucose-lowering drugs into clinical practice. The mechanism of action of drugs belonging to dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors is based on insulin-dependent modulation of insulin and glucagon production. Their use is characterized by a good safety profile, including an extremely low risk of hypoglycemia in T2D. The authors describe their experience with the DPP-4 inhibitor evogliptin in these patients. A strong tendency to a reduction in the total number of hypoglycemia recorded by flash monitoring, overall time below range (<3.9 mmol/l), and time below range (<3.0 mmol/l). The emergence on the Russian market of modern, available, locally produced DPP-4 inhibitors may significantly improve the safety of T2D therapy.

KEYWORDS: glucose-lowering drug, continuous glucose monitoring, diabetes, diabetes care, hypoglycemia, evogliptin.

FOR CITATION: Kalashnikova M.F., Teplov E.V., Likhodey N.V., Maloletkina E.S., Vavil'chenkova K.S., Glinkina I.V. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor evogliptin on glycemic variability and time in range in patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice compared with sulfonylureas (authors experience). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):598–605 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-7.

ВВЕДЕНИЕ

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать 578 млн человек, а к 2045 г. — 700 млн человек [1].

В РФ на 01.01.2023 на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,31% населения РФ), из них с СД 1 типа (СД1) — 5,58% (277,1 тыс.), с СД 2 типа (СД2) — 92,33% (4,58 млн), с другими типами СД — 2,08% (103 тыс.) [2].

Результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 2013–2015 гг., продемонстрировали, что «реальная распространенность СД2 среди населения оказалась в 2 раза выше и составила 5,4%, причем у 54% СД был ранее не диагностирован» [3]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 10 млн человек (около 7% населения). Неуклонные темпы роста распространенности СД2 представляют чрезвычайную угрозу [4].

Сахарный диабет 2 типа является не только глобальной медицинской, но и экономической проблемой для РФ. Большую часть затрат (53,5%), связанных с СД2, составляют потери валового внутреннего продукта вследствие нетрудоспособности больных СД. Прямые медицинские затраты составляют 37,7% общей стоимости болезни, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии — всего 10% [5].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СД2

С момента установления диагноза уже на первом этапе лечения СД2, помимо соблюдения диеты и физической активности, пациентам необходимо назначение медикаментозной сахароснижающей терапии. С этой целью на протяжении многих десятилетий для лечения СД2 применялись «классические» пероральные сахароснижающие препараты (ССП) — метформин и препараты из группы производных сульфонилмочевины (ПСМ).

Метформин неизменно остается лекарственным средством, относящимся к стартовой терапии СД2, что обосновано имеющейся доказательной базой, свидетельствующей в пользу его эффективности и безопасности, включая низкий риск гипогликемии на фоне выраженного сахароснижающего эффекта, нейтральность по отношению к массе тела и наличие плейотропных эффектов. Своевременное назначение данного препарата позволяет достоверно снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений заболевания [6].

Препараты ПСМ позволяют достаточно быстро достигать целевых уровней гликемии у пациентов с СД2 за счет их прямого стимулирующего действия на β -клетки поджелудочной железы, приводящего к высвобождению запасов

инсулина из внутриклеточных гранул и выбросу инсулина в кровь. Низкая стоимость ПСМ, а также отсутствие альтернативных ССП в течение долгих лет определяли их доминирующее положение в терапии СД2. По данным фармакоэпидемиологического анализа, в 2015 г. в Москве лечение ПСМ получали 87% пациентов с СД2 [7]. Важно учитывать, что по сравнению с другими группами неинсулиновых ССП применение ПСМ ассоциировано с более высоким риском развития гипогликемических состояний. Другим существенным недостатком ПСМ является тот факт, что постоянная стимуляция β -клеток у пациентов с СД2, имеющих уже на момент дебюта заболевания их сниженную секреторную активность, приводит к более раннему истощению β -клеток. Медикаментозно вызываемая при применении ПСМ постоянная гиперинсулинемия способствует усилению периферической инсулинорезистентности — ведущего механизма развития СД2 [8].

В течение двух последних десятилетий были достигнуты существенные успехи в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 благодаря внедрению в клиническую практику новых классов ССП, включая ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4). В то же время, по данным Федерального регистра сахарного диабета, большинство пациентов с СД2 продолжает получать препараты более традиционных классов, даже при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [9].

Действие препаратов, относящихся к группе идПП-4, основано на инсулинзависимой модуляции выработки инсулина и глюкагона. Их применение характеризуется высоким профилем безопасности, включая крайне низкий риск развития гипогликемических состояний у пациентов с СД2. Проведенные исследования, посвященные оценке влияния различных представителей класса идПП-4 на показатели гликемии, продемонстрировали их высокую эффективность у различных категорий пациентов, включая лиц с ожирением, наличием диабетической нефропатии и среди пациентов пожилого возраста [10, 11].

Для анализа эффективности и безопасности применения современных ССП в реальную клиническую практику активно внедряются технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), которые позволяют более подробно оценить колебания уровня глюкозы (оценивается уровень глюкозы в межклеточной жидкости) в течение заданного временного диапазона (обычно не менее 14 дней). При этом устанавливаемый на кожу датчик получает информацию об уровне глюкозы каждые 1–5 мин. В связи с внедрением данных технологий появились и новые подходы к оценке качества контроля гликемии: время в целевом диапазоне (time-in-range, TIR), а также время в диапазонах выше и ниже целевого, которое выражается в процентах (24 ч в сутках принимаются за 100%). Кроме того, данные технологии позволяют оценить вариабельность гликемии, а также частоту, глубину и продолжительность гипогликемических состояний, развивающихся в течение периода наблюдения, которые могут быть не зафиксированы самим пациентом. Практическая значимость оценки

вариабельности гликемии обусловлена тем, что данный показатель ассоциирован как с риском развития гипогликемических состояний, так и с риском развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

Вызывает определенный интерес использование НМГ для изучения особенностей гликемического контроля у пациентов, получающих терапию пероральными ССП различных классов. Представляется интересным оценить показатели вариабельности гликемии, а также частоту и глубину гипогликемических состояний, возникающих у пациентов, получающих препараты ПСМ, а также возможности по улучшению данных показателей при переводе данных пациентов на терапию иДПП-4.

С 2020 г. в России появился новый представитель класса иДПП-4 — эвоглиптин (Эводин® производства ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в терапии больных СД2 [12]. В частности, в сравнительном исследовании ЭВОКОМБИ были продемонстрированы не меньшая эффективность и безопасность, чем у ситаглиптина, при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции пациентов [13]. В настоящее время препарат активно внедряется в клиническую практику, что и стало основанием для проведения данного пилотного исследования.

Собственный опыт применения иДПП-4 ЭВОГЛИПТИНА

Набор пациентов проводился на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на базе эндокринологического отделения ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница» с октября 2022 г. по март 2023 г.

Межвузовский комитет по этике постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов (протокол № 14–22 от 07.07.2022).

В данной работе мы представляем собственный опыт применения иДПП-4 эвоглиптина (Эводин®) и оценку его влияния на показатели вариабельности уровня глюкозы и времени в целевом диапазоне, а также безопасности в отношении риска развития гипогликемических состояний по сравнению с препаратами из группы ПСМ у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

Под наблюдением находились пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с СД2, получающие ПСМ в среднетерапевтических или максимальных дозировках в комбинации с метформином; нуждающиеся в терапии эвоглиптином в рамках рутинной клинической практики, имеющие уровень HbA1c от 6,0–7,5% и не имеющие признаков тяжелых гематологических, иммунологических, дыхательных, урогенитальных, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, эндокринных, метаболических, обменных, психиатрических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, коллагенозов, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний, аллергии или операции, о которых известно из анамнеза, по результатам физического осмотра и/или лабораторных анализов, а также не имеющие тяжелых когнитивных нарушений, в том числе тяжелой энцефалопатии с явлениями деменции, пациенты, не злоупотребляющие алкоголем, беременные женщины.

Наблюдение осуществлялось при амбулаторном приеме пациентов. Специальных процедур, выходящих за рамки стандартов лечения и рутинной клинической практики, за исключением сбора данных на каждого участника программы с помощью индивидуальной регистрационной карты (ИРК), не проводилось. Все лечебные и диагностические процедуры, включая проведение НМГ, выполнялись только в соответствии с обычной практикой, стандартами лечения и одобренными инструкциями по применению.

В ходе наблюдения пациенты должны были посещать своего врача в соответствии с собственным планом лечения. Результаты обследований после 2, 6 и 8 нед. наблюдения регистрировались в специально разработанной ИРК.

Общая продолжительность наблюдения 1 пациента составила около 8 нед. Оценка состояния пациента проводилась в ходе 3 очных визитов к лечащему врачу и включала анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта пациента, выписные эпикризы из историй болезни, оценка состояния компенсации углеводного обмена (HbA1c, гликемический профиль)), общий осмотр, в том числе измерение массы тела и роста пациента, объема талии, анализ проводимой терапии ССП, проведение флеш-мониторинга «Фристайл Либре», смену проводимой терапии ССП.

Вариабельность гликемии, время в целевом диапазоне, частота и продолжительность гипогликемических состояний оценивались с помощью использования НМГ (флеш-мониторинг «Фристайл Либре»).

Наблюдение пациентов осуществляли по следующему графику:

- ♦ В начале наблюдения пациенту выдавали датчик «Фристайл Либре», проводили его установку и обучали пациента использованию НМГ.
- ♦ **Через 2 нед.** проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 2 нед., отменяли ПСМ и назначали эвоглиптин, давали рекомендации о следующем визите через 4 нед.
- ♦ **Через 6 нед.** от начала наблюдения проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 4 нед. Пациенту выдавали датчик «Фристайл Либре», проводили его установку.
- ♦ **Через 8 нед.** от начала наблюдения также проводили осмотр пациента, собирали анамнез за прошедшие 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Под наблюдением находились 7 пациентов с СД2 (1 мужчина и 6 женщин).

Все пациенты на момент начала наблюдения получали комбинированную терапию с использованием двух классов ССП: метформина и препарата сульфонилмочевины. Доза метформина у 5 пациентов составляла 2000 мг/сут, 1 пациент получал метформин в дозе 1500 мг/сут и еще 1 — в дозе 1700 мг/сут. В качестве ПСМ чаще всего использовался гликлазид МВ (4 пациента в дозе 60 мг/сут и 1 — в дозе 30 мг/сут), 1 пациент получал глимепирид в дозе 2 мг/сут и 1 — глибенкламид в дозе 7,5 мг/сут.

Общая характеристика пациентов на момент взятия под наблюдение отражена в таблице 1.

Чаще всего пациентам устанавливался целевой уровень HbA1c 7,5% (n=3). Целевой уровень HbA1c 7,5 и 6,5% был установлен у 2 пациентов. При этом на момент включения 4 пациента находились в целевом диапазоне по уровню

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с СД2 (n=7)**Table 1.** Key characteristics of T2D patients (n=7)

Показатель / Parameter	Значение показателя / Value
Возраст, годы / Age, years	66,0 (42,0; 74,0)
Длительность СД2, лет / Duration of T2D, years	11,0 (4,0; 13,0)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	34,9 (25,3; 38,1)
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l	7,2 (6,1; 8,0)
НbA1c, %	7,0 (6,3; 7,5)
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	71,0 (65,0; 99,8)
АСТ, Ед/л / ASAT, U/l	27,0 (20,0; 33,0)
АЛТ, Ед/л / ALAT, U/l	23,0 (13,8; 32,7)
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,6 (3,4; 5,7)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	2,2 (0,8; 3,3)

Примечание. Данные представлены как медиана (min; max).

Note. Data are represented as median (min; max).

НbA1c, 3 пациента имели уровень НbA1c выше целевого. Таким образом, если оценивать качество проводимой сахароснижающей терапии только на основании достижения уровня НbA1c, 4 (57,1%) из 7 пациентов демонстрировали высокую эффективность получаемой терапии ССП на этапе взятия под наблюдение.

Оценка качества гликемического контроля с позиции безопасности в отношении гипогликемических состояний, базирующаяся на опросах пациентов, продемонстрировала, что пациенты в период получения ПСМ изредка отмечали легкие гипогликемии (табл. 2). Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было.

Основные параметры качества гликемического контроля и безопасности в отношении гипогликемических состояний на фоне терапии с использованием ПСМ и после перевода на терапию иДПП-4 были также оценены с помощью НМГ.

Результаты проведенного мониторинга продемонстрированы в таблице 3.

По результатам статистического анализа с использованием инструментов непараметрической статистики для зависимых выборок (критерий Уилкоксона) не выявлено статистически значимых различий по основным сравниваемым показателям (см. табл. 3), что, вероятнее всего, связано с небольшим объемом выборки (n=7).

Однако отмечается выраженная тенденция снижения общего числа зафиксированных с помощью НМГ гипогликемических состояний с 28 до 11, суммарного показателя времени, проведенного в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, со 157 до 42 мин, и времени, проведенного в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, с 43 до 14 мин.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Р., 74 года, поступила в клинику эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с диагнозом: сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия: непролиферативная ретинопатия ОУ. Диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсорная симметричная форма. Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 4.

Таблица 2. Динамика количества гипогликемических состояний, репортируемых пациентами при сборе анамнеза
Table 2. Changes in the number of patient-reported hypoglycemia

Гипогликемия Hypoglycemia	Начало наблюдения Start of observation	Через 2 нед. от начала наблюдения 2 weeks of observation	Через 8 нед. от начала наблюдения 8 weeks of observation
Бессимптомная Asymptomatic	Неприменимо Not Applicable	2	3
Редкая симптоматическая Rare symptomatic	4	3	0

ОНМК от 2018 г. Экзогенно-конституциональное ожирение I стадии. Дислипидемия. Целевой уровень гликированного гемоглобина <8%.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, сухость во рту, эпизоды повышения гликемии натощак до 8 ммоль/л, в течение дня до 10 ммоль/л, снижение остроты зрения, боли в коленных и тазобедренных суставах, повышение АД до 170/90 мм рт. ст.

В 2016 г. (68 лет) при плановом обследовании выявлена гликемия натощак 23 ммоль/л, диагностирован СД2, назначена базис-болюсная инсулинотерапия (название препаратов и дозы не помнит). В 2018 г. пациентка переведена на прием гликлазида МВ 60 мг, метформина 1000 мг/сут. В 2021 г. доза метформина была увеличена до 2000 мг, на этом фоне гликемия в течение дня до 8 ммоль/л. В октябре 2022 г. у пациентки выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия. При оценке функционального состояния почек от 2023 г.: СКФ 53,5 мл/мин, альбумин-креатиновое соотношение в утренней порции мочи 1,5 мг/моль, что соответствует диабетической нефропатии, хроническая болезнь почек С3аА1. В 2017 г. у пациентки диагностирована диабетическая полинейропатия, дистальный тип, сенсорная симметричная форма.

Данные НМГ с 02.11.2022 по 15.11.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, гликлазида МВ 60 мг утром): время нахождения датчика в активном состоянии 99%, средний уровень глюкозы 6,5 ммоль/л, вариабельность глюкозы (коэффициент вариации) — 36,3% (цель <36%), среднее время нахождения в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (82%), время в диапазоне >10 ммоль/л (9%), в диапазоне <3,9 ммоль/л (6%), <3 ммоль/л (3%) (рис. 1). На основании полученных данных выявлено 13 эпизодов гипогликемии (преимущественно в ночное время и редкие гипогликемии около 16–18 ч), средняя длительность гипогликемией 107 мин.

С 15.11.2022 пациентка была переведена на прием эвоглиптина 5 мг, метформина 1000 мг 2 р/сут. Данные НМГ с 13.12.2022 по 26.12.2022: время нахождения датчика в активном состоянии 99%, средний уровень глюкозы 7,3 ммоль/л, коэффициент вариации 22,4%, среднее время нахождения в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (92%), время нахождения в диапазоне >10 ммоль/л (7%), в диапазоне <3,9 ммоль/л (1%), <3 ммоль/л (0%) (рис. 2).

На основании данных НМГ выявлено 3 эпизода снижения глюкозы <3,9 ммоль/л в ночное и раннее утреннее время, средняя длительность гипогликемией 83 мин. Гипогликемических состояний с уровнем <3 ммоль/л выявлено не было.

Таблица 3. Сводные результаты проведенного флеш-мониторинга**Table 3.** Summary results of flash monitoring

Показатель / Parameter	Через 2 нед. наблюдения / 2 weeks of observation	Через 8 нед. наблюдения / 8 weeks of observation	p (критерий Уилкоксона / Wilcoxon signed-rank test)
Время нахождения в целевом диапазоне, % / Time in range, %	91,0 (58,0; 95,0)	91 (55,0; 98,0)	>0,05
Время ниже уровня 3,9 ммоль/л, % / Time below range (3.9 mmol/l), %	1,0 (0; 6,0)	1,0 (0; 1,0)	>0,05
Время ниже уровня 3,0 ммоль/л, % / Time below range (3.0 mmol/l), %	0 (0; 3,0)	0 (0; 1,0)	>0,05
Время выше уровня 10,0 ммоль/л, % / Time above range (10.0 mmol/l), %	8,0 (4,0; 35,0)	7,0 (1,0; 37,0)	>0,05
Время выше уровня 13,9 ммоль/л, % / Time above range (13.9 mmol/l), %	0 (0; 7,0)	0 (0; 8,0)	>0,05
Средний уровень глюкозы, ммоль/л / Average glucose, mmol/l	7,3 (6,5; 9,9)	7,3 (6,3; 10,0)	>0,05
Вариабельность гликемии (GV), % / Glycemic variability (GV), %	26,7 (23,9; 36,3)	21,6 (19,6; 24,5)	>0,05
Число пациентов с зафиксированным уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л Number of patients with blood glucose <3.9 mmol/l	4	3	-
Число пациентов с зафиксированным уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л Number of patients with blood glucose <3.0 mmol/l	1	0	-
Общее количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л Overall number of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l)	28	11	-
Общее количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л Overall number of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l)	1	0	-
Общая продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л, мин Overall duration of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l), min	157	42	-
Общая продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л, мин Overall duration of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l), min	43	14	-
Количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л на 1 чел. Number of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l) per 1 patient	3,0 (0; 13,0)	0 (0; 4)	>0,05
Количество гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л на 1 чел. Number of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l) per 1 patient	0 (0; 1)	0	>0,05
Продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,9 ммоль/л на 1 чел., мин Duration of hypoglycemia (glucose <3.9 mmol/l) per 1 patient, min	14 (0; 86)	0 (0; 14)	>0,05
Продолжительность гипогликемий с уровнем глюкозы ниже 3,0 ммоль/л на 1 чел., мин Duration of hypoglycemia (glucose <3.0 mmol/l) per 1 patient, min	0 (0; 43)	0 (0; 14)	>0,05

Примечание. Количественные данные представлены как медиана (min; max).

Note. Quantitative data are represented as median (min; max).

Таким образом, у пациентки пожилого возраста с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, при сопоставимом расчетном значении HbA1c (6,1% исходно против 6,5% по окончании наблюдения) на фоне проведенной коррекции сахароснижающей терапии достигнуто снижение частоты и длительности гипогликемий; увеличение времени пребывания в целевом диапазоне глюкозы, снижение вариабельности уровня глюкозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно действующим алгоритмам, регламентирующим подходы к мониторингу пациентов с СД2, ключевым инструментом для оценки качества гликемического контроля до настоящего времени является уровень HbA1c. Между тем широкое использование в терапии таких пациентов ряда препаратов, увеличивающих риск гипогликемии (препараты инсулина, ПСМ), предполагает необходимость использования и других инструментов оценки качества гликемического контроля. Результаты проведенной нами работы наглядно демонстрируют, что нахождение HbA1c в целевом диапазоне и отсутствие репортируемых пациентом гипогликемических состояний вовсе

не является гарантией безопасности проводимой терапии, так как пациент может иметь бессимптомные гипогликемические состояния, значимо увеличивающие риск сердечно-сосудистых катастроф.

Высокая стоимость и, как следствие, низкая доступность флеш-мониторинга не позволяют сделать его рутинным методом оценки качества гликемического контроля у больных СД2 вследствие крайне высокой распространенности данного заболевания.

Одним из подходов, способных существенно снизить риск гипогликемических состояний у пациентов с СД2 (в том числе бессимптомным), может быть постепенный отказ от использования ПСМ в пользу ССП, не вызывающих гипогликемий, к которым относятся инновационные препараты, включая иДПП-4 [14]. Единственным существенным фактором, определяющим широкое использование ПСМ в настоящее время, является их низкая стоимость. Таким образом, перспективу повышения безопасности терапии ССП определяет появление на российском фармацевтическом рынке препаратов, сопоставимых по сахароснижающей активности с ПСМ, но безопасных в отношении гипогликемических состояний. Именно возможность использования подобного подхода к терапии СД2 была изучена в нашей работе.

Отчет AGP / AGP report

2 ноября 2022 – 15 ноября 2022 (14 дней) / November 02–15, 2022 (14 days)

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны / Glucose levels and target ranges		Время в диапазонах / Time in ranges	
2 ноября 2022 – 15 ноября 2022 / November 02–15, 2022		14 дней / 14 days	
% времени нахождения датчика в активном состоянии % of time a sensor is in an active state		99%	
Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D		Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D	
Диапазоны содержания глюкозы Glucose level ranges Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л Target range 3.9–10.0 mmol/l Ниже 3,9 ммоль/л / <3.9 mmol/l Ниже 3,0 ммоль/л / <3.0 mmol/l Выше 10,0 ммоль/л / >10.0 mmol/l Выше 13,9 ммоль/л / >13.9 mmol/l	Целевые диапазоны, % показаний (время/день) / Target ranges, % (time/day) Более 70% (16 ч 48 мин) / >70% (16 h 48 min) Менее 4% (58 мин) / <4% (58 min) Менее 1% (14 мин) / <1% (14 min) Менее 25% (6 ч) / <25% (6 h) Менее 5% (1 ч 12 мин) / <5% (1 h 12 min)	Очень высокий Very high >13,9 ммоль/л >13.9 mmol/l 0% (0 мин) 0 min <hr/> Большой / High 10,1–13,9 ммоль/л 10.1–13.9 mmol/l 9 (2 ч 10 мин) 2 h 10 min <hr/> Целевой диапазон Target range 3,9–10,0 ммоль/л 3.9–10.0 mmol/l 82% (19 ч 41 мин) 19 h 41 min <hr/> Малый / Low 3,0–3,8 ммоль/л 3.0–3.8 mmol/l 6% (1 ч 26 мин) 1 h 26 min <hr/> Очень низкий Very low <3,0 ммоль/л <3.0 mmol/l 3% (43 мин) 43 min	
Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) является клинически полезным Every a 5%-increase in time in range (3.9–10.0 mmol/l) is clinically useful			
Глюкоза средн. / Average glucose	6,5 ммоль/л / 6.5 mmol/l		
Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI) Glucose management indicator (GMI)	6,1% или 43 ммоль/моль 6.1% or 43 mmol/mol		
Вариабельность уровня глюкозы определяется как коэффициент вариации, % Glycemic variability calculated as coefficient of variation in % (%CV)	36,3%		

Амбулаторный профиль уровня глюкозы / Ambulatory glucose profile (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентиля показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня / AGP is a summary of glucose levels for a reporting period. The median (50%) and other percentiles are shown as if they were measured within a day.

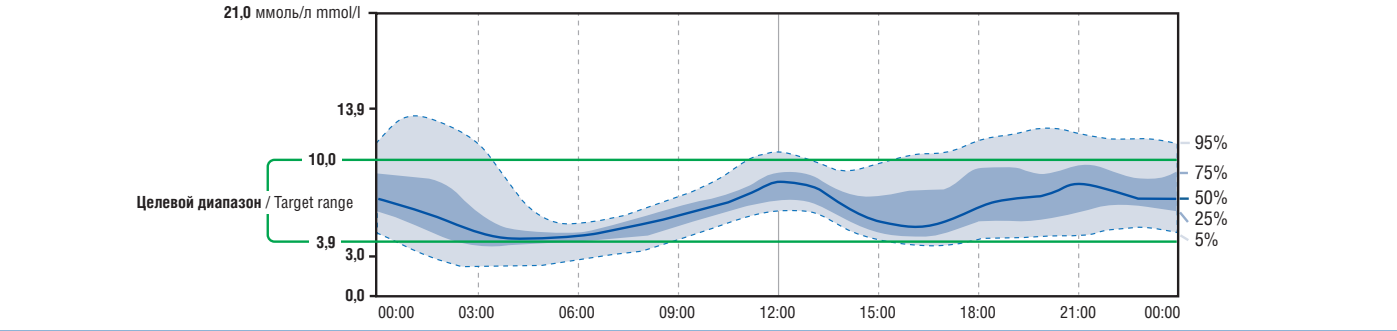


Рис. 1. Данные непрерывного мониторинга глюкозы с 02.11.2022 по 15.11.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, гликлазида МВ 60 мг/сут)

Fig. 1. Continuous glucose monitoring from November 02, 2022 to November 15, 2022 (in a patient taking metformin 1000 mg twice daily and gliclazide MR 60 mg daily)

Выводы

1. Пациенты, использующие в терапии СД2 препараты ПСМ, имеют более высокую вероятность гипогликемических состояний с неярко выраженной клинической симптоматикой либо без таковой.
2. Перевод пациентов, получавших терапию ПСМ, на препараты из группы иДПП-4 может быть ассоциирован со снижением частоты и продолжительности гипогликемий.
3. При переводе пациентов, получавших терапию ПСМ, на препараты из группы иДПП-4 была продемонстрирована тенденция к снижению показателей вариабельности гликемии.
4. Появление на российском рынке современных,

доступных препаратов из группы иДПП-4 отечественного производства (в частности, эвоглиптина), может стать фактором, способным существенно повлиять на безопасность терапии СД2 в отношении рисков развития гипогликемических состояний и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Данный проект был проведен в качестве пилотного, полные результаты требуют дальнейшего подтверждения в более масштабных исследованиях. ▲

Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2019. (Electronic resource.) URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/eighth-edition/> (access date: 19.07.23).

Отчет AGP / AGP report

13 декабря 2022 — 26 декабря 2022 (14 дней) / December 13–26, 2022 (14 days)

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны / Glucose levels and target ranges

13 декабря 2022 — 26 декабря 2022 / December 13–26, 2022

14 дней / 14 days

% времени нахождения датчика в активном состоянии / % of time a sensor is in an active state **99%**

Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D

Диапазоны и целевые значения для диабета 1 типа или 2 типа / Ranges and target values for T1D or T2D

Диапазоны содержания глюкозы

Glucose level ranges

Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л

Target range 3.9–10.0 mmol/l

Ниже 3,9 ммоль/л / <3.9 mmol/l

Ниже 3,0 ммоль/л / <3.0 mmol/l

Выше 10,0 ммоль/л / >10.0 mmol/l

Выше 13,9 ммоль/л / >13.9 mmol/l

Целевые диапазоны, % показаний

(время/день) / Target ranges, % (time/day)

Более 70% (16 ч 48 мин) / >70% (16 h 48 min)

Менее 4% (58 мин) / <4% (58 min)

Менее 1% (14 мин) / <1% (14 min)

Менее 25% (6 ч) / <25% (6 h)

Менее 5% (1 ч 12 мин) / <5% (1 h 12 min)

Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) является клинически полезным

Every a 5%-increase in time in range (3.9–10.0 mmol/l) is clinically useful

Глюкоза средн. / Average glucose

7,3 ммоль/л / 7.3 mmol/l

Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI)

Glucose management indicator (GMI)

6,5% или 47 ммоль/моль

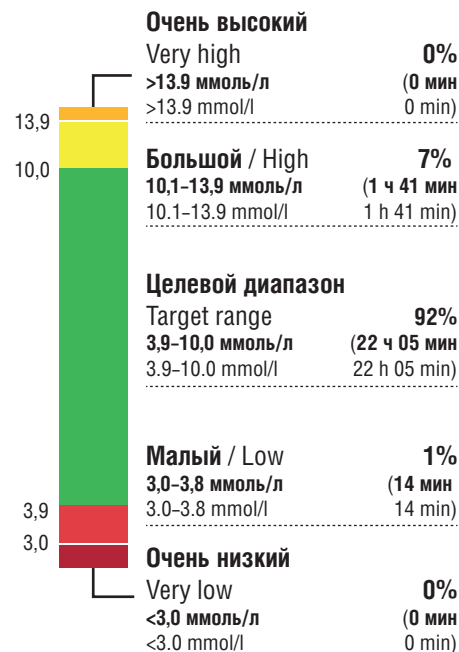
6.5% or 47 mmol/mol

Вариабельность уровня глюкозы определяется как коэффициент вариации, %

Glycemic variability calculated as coefficient of variation in % (%CV)

22,4%

Время в диапазонах / Time in ranges



Амбулаторный профиль уровня глюкозы / Ambulatory glucose profile (AGP)

AGP представляет собой сводные данные по значениям содержания глюкозы за отчетный период, при этом медиана (50%) и другие процентиля показаны таким образом, как будто они были определены в течение одного дня / AGP is a summary of glucose levels for a reporting period. The median (50%) and other percentiles are shown as if they were measured within a day.

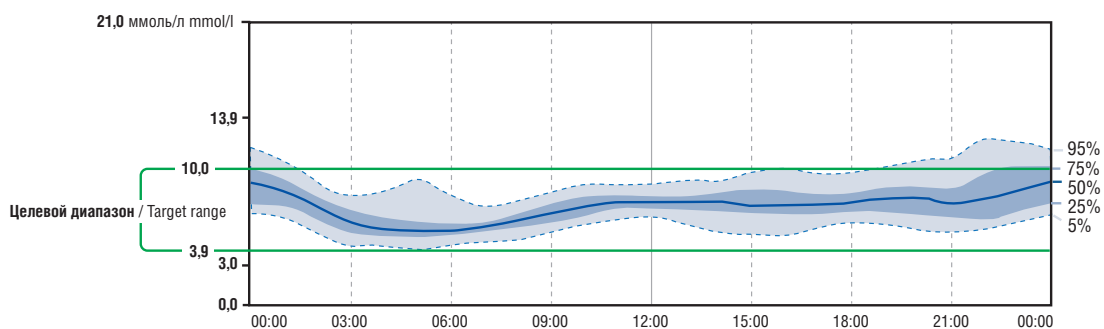


Рис. 2. Данные непрерывного мониторинга глюкозы с 13.12.2022 по 26.12.2022 (на фоне приема метформина 1000 мг 2 р/сут, эвоглиптина 5 мг/в сут)

Fig. 2. Continuous glucose monitoring from December 13, 2022 to December 26, 2022 (in a patient taking metformin 1000 mg twice daily and evogliptin 5 mg daily)

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM1303.

[Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104–123 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM1303.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.

[Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104–112 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM2004116-17.

4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й вып., дополн. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802.

[Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 10th ed., revised. M.; 2021 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM12802.

5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. 2017;20(6):403–419. DOI: 10.14341/DM9278.

[Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y. et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSAIT-T2DM). Diabetes mellitus. 2017;20(6):403–419 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM9278.

6. Griffin S.J., Leaver J.K., Irving G.J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620–1629. DOI: 10.1007/s00125-017-4337-9.
7. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Сунцов Ю.И. и др. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):32–46. DOI: 10.14341/DM2015232-46. [Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Suntsov Yu.I. et al. Pharmacoeconomic analyses of the utilization of hypoglycaemic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in Moscow. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):32–46 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM2015232-46.
8. Volke V., Katus U., Johannson A. et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):251. DOI: 10.1186/s12902-022-01158-5.
9. Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Пашкова Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 старше 85 лет в Москве (по данным государственного регистра больных сахарным диабетом). *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4(21):79–83. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00056. [Demidov N.A., Kalashnikova M.F., Pashkova E.Yu., Antiferov M.B. Features of management of patients older than 85 years with type 2 diabetes mellitus in Moscow (according to the State Register of patients with diabetes). *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;4(21):79–83 (in Russ.). DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00056.
10. Garber A., Foley J., Banerji M. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1047–1056. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
11. Kim G., Lim S., Kwon H. et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1527–1536. DOI: 10.1111/dom.14061.
12. Демидов Н.А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа. *РМЖ*. 2023;2:12–15. [Demidov N.A. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2023;2:12–15 (in Russ.).]
13. Бабенко А.Ю., Мосикян А.А., Макаренко И.Е. и др. Анализ эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином при добавлении к монотерапии метформином в русско-корейской популяции. Результаты исследования ЭВОКОМБИ. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):241–254. DOI: 10.14341/DM9586. [Babenko A.Y., Mosikian A.A., Makarenko I.E. et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as add on to metformin alone in a combined russian-korean population. Evo-combi trial. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):241–254 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM9586.
14. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15. DOI: 10.1186/s40360-019-0293-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Калашникова Марина Федоровна — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7924-8687.

Лиходей Наталья Вячеславовна — врач-эндокринолог клиники эндокринологии им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4680-0746.

Малолеткина Екатерина Станиславовна — к.м.н., врач-эндокринолог клиники эндокринологии, ассистент кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991,

Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9881-5459.

Теплов Евгений Викторович — заведующий отделением эндокринологии ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Вавильченкова Кристина Сергеевна — врач-эндокринолог поликлинического отделения ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; 248007, Россия, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Глинкина Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8505-5526.

Контактная информация: Калашникова Марина Федоровна, e-mail: marina_kalash@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.07.2023.

Поступила после рецензирования 21.08.2023.

Принята в печать 11.09.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina F. Kalashnikova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7924-8687.

Natalia V. Likhodey — endocrinologist of the Clinics of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4680-0746.

Ekaterina S. Maloletkina — C. Sc. (Med.), endocrinologist of the Clinics of Endocrinology, assistant of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9881-5459.

Evgeniy V. Teplov — Head of the Department of Endocrinology, Kaluga Regional Clinical Hospital; 1, Vishnevskiy str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Kristina S. Vavil'chenkova — endocrinologist of the Outpatient Department, Kaluga Regional Clinical Hospital; 1, Vishnevskiy str., Kaluga, 248007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

Irina V. Glinkina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8505-5526.

Contact information: Marina F. Kalashnikova, e-mail: marina_kalash@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 31.07.2023.

Revised 21.08.2023.

Accepted 11.09.2023.