

Дослідження GLINT: метформін при недіабетичній гіперглікемії — результати ефективності та подальше вивчення

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є зростаючою серйозною проблемою національних систем охорони здоров'я, адже асоціюються зі значною інвалідністю та передчасною смертю. Сьогодні більшість людей лише після інфаркта або інсульта дізнаються, що в них ССЗ. Ось чому важливою стратегією лікарів є виявлення і лікування людей із високим ризиком ССЗ до настання судинної катастрофи. Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) мають підвищений ризик ССЗ. Такий самий ризик мають особи з підвищеним рівнем глюкози в крові, які не хворіють на діабет. Такий стан називають недіабетичною гіперглікемією (НДГ). Метформін є доступним і ефективним засобом лікування діабету. Препарат знижує ризик ССЗ і передчасної смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу (ЦД2) і навіть — ризик раку. Метформін здатний відстрочити початок діабету в більшості осіб із НДГ, однак його вплив на ризик ССЗ у цих осіб був невідомий. Доцільність дослідження зниження рівня глюкози в пацієнтів із НДГ (Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial, GLINT) вивчали в пілотному проєкті.

Ключові слова: недіабетична гіперглікемія, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, метформін, GLINT.

GLINT — це багатоцентрове індивідуально рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах прагматичне дослідження первинної профілактики для вивчення впливу метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR) порівняно з плацебо на серцево-судинні події (нефатальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт і смертність від ССЗ).

Дослідження GLINT мало на меті залучити спочатку 250 осіб віком від 40 років для пілотного випробування і усунення невизначеності щодо здійсненності та прийнятності масштабного дослідження за участю 12 834 осіб.

Мета роботи також полягала у встановленні ключових параметрів дизайну дослідження GLINT, як-от: стратегії відбору; рандомізація; електронний збір даних; розповсюдження ліків поштою; дотримання режиму досліджуваного лікування; заповнення опитувальників, а також віддалений збір результатів та інформації про безпеку.

Дизайн GLINT

У дослідженні взяли участь пацієнти з трьох регіонів Великої Британії (Кембриджшир, Норфолк і Лестершир). Учасників залучали трьома способами: направлення за результатами профілактичних оглядів Національною службою охорони здоров'я NHS Health Checks; пошук у наявних реєстрах дослідників GLINT; пошук в електронних базах загальної практики з використанням основних критеріїв включення.

Особі, які потенційно відповідали критеріям участі в дослідженні, були запрошені на відбірковий візит. Рандомізацію проводив незалежний статистик Оксфордського відділу дослідження діабету. У межах кожного центру учасники були індивідуально рандомізовані 1:1 блоками.

Учасники

Чоловіки й жінки віком від 40 років із НДГ і високим ризиком ССЗ. Основними критеріями включення були рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 36,6$ та $< 47,5$ ммоль/моль, а також передбачуваний 10-річний ризик ССЗ $\geq 20\%$ (оцінка ризику за Фрамінгемом або Cardiovascular Risk Score, QRISK2). Основними критеріями виключення були ЦД 2 типу, ССЗ в анамнезі, цироз печінки, термінальна стадія хронічної хвороби нирок.

Лікування в рамках дослідження

Учасникам було призначено 3 таблетки метформіну пролонгованої дії (Глюкофаж® XR) на добу (по 500 мг в 1 таблетці) або плацебо додатково до лікування, що пацієнти вже отримували до початку випробування. Досліджуваний препарат доставляли поштою кожні

14 тижнів. За учасниками спостерігали щонайменше 6 місяців. Це було подвійне сліпе дослідження, тобто учасники, їхні лікарі загальної практики та дослідники не знали, хто з учасників отримував активне лікування.

Методи досліджень

Усім учасникам проводили анкетування. Опитувальники розсилали пацієнтам та їхнім лікарям загальної практики через 4 міс, 1 рік від початку та в кінці дослідження. Анкети оцінювали комплаєнс, задоволеність лікуванням, якість життя і використання медичних послуг, а також збирали інформацію про безпеку та результати терапії. Про несерйозні побічні ефекти повідомляли лише в тому разі, якщо клініцист оцінював їх можливий або вірогідний зв'язок із прийомом досліджуваного препарату та якщо вони призвели до його відміни. Учасники відвідували клініку через 3 і 6 міс, під час цих візитів відбирали зразки крові для оцінки біохімічних результатів і параметрів безпеки.

Було оцінено можливості та ефективність відбору учасників. Для цього вивчали розподіл учасників, залучених за допомогою трьох стратегій відбору, частку пацієнтів, які були рандомізовані після надання згоди, а також наявність у медичних картах анамnestичних лабораторних показників для оцінки критеріїв включення.

Досліджували надійність і прийнятність доставки препарату пацієнтам додому, відсоток заповнених опитувальників лікарів загальної практики та пацієнтів, частку осіб, які приймали досліджуваний препарат під час фази подальшого спостереження, а також здійсненність дистанційного збору даних та інформації про безпеку за допомогою анкет.

Результати

Набір пацієнтів проводили 10 лікарів загальної практики та 21 центр ідентифікації учасників, завдяки чому було відібрано 4129 осіб і 1122 особи відповідно. Загалом було відправлено 5251 запрошення, 511 пацієнтів (9,7% від усіх запрошених) погодились взяти участь у дослідженні. Після скринінгу під час очного візиту виявилось, що 262 особи (51,3%) не відповідали критеріям відбору.

Учасників (n=249; 219 чоловіків і 30 жінок) було рандомізовано на 2 групи: групу плацебо (n=124) і групу метформіну (Глюкофаж® XR) (n=125) в період із березня по листопад 2015 року. Більшість учасників були похилого віку (середній вік 70 років), чоловічої статі (88%) і мали надлишкову вагу (середній індекс маси тіла 30,1 кг/м²), 98% були білої раси, 14,5% — курили, середній змодельований 10-річний ризик ССЗ становив 28,8%. Понад 50% учасників приймали статини. На початку дослідження в учасників

були нормальні показники функції печінки та нирок. Середній рівень HbA_{1c} становив 41 ммоль/моль.

Набір пацієнтів був успішним, переважно шляхом пошуку в електронних базах загальної практики. Використання електронних баз для ідентифікації потенційно прийнятних для дослідження осіб виявилось ресурсоефективним. Ефективність цієї стратегії було поліпшено за допомогою корегування шляхів пошуку для оптимізації профілів ризику ССЗ. Анамnestичні лабораторні результати для оцінки критеріїв включення були наявні в більш як половини учасників, при цьому вони відповідали результатам тестів, проведених на початку дослідження.

Рандомізація та дистанційне анкетування були ефективними, успішними та прийнятними для учасників.

Відсотки заповнених опитувальників як від лікарів загальної практики, так і від учасників були достатньо високими протягом усього дослідження (приблизно 88% — через 4 міс, приблизно 84% — через рік), демонструючи ефективність такого методу спостереження.

Прихильність до досліджуваного лікування була нижчою, ніж очікували, приблизно 30% учасників припинили прийом досліджуваного препарату до 6 міс, але різниці між групами лікування не було. Пацієнтів спостерігали до 0,99 року, середня тривалість досліджуваного лікування становила 0,92 і 0,90 року в групах плацебо і метформіну відповідно. Через 4 міс про побічні ефекти, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, повідомила однакова кількість учасників у групах плацебо та метформіну (23,8 і 24,0% відповідно).

Результати біохімічних досліджень не показали шкідливого впливу досліджуваного лікування. Спостерігали незначне зниження функції нирок протягом 6 міс, як і можна було очікувати в цій досліджуваній популяції із середнім віком 70 років, істотної різниці між групами виявлено не було. Порівняно з плацебо прийом метформіну асоціювався з незначним поліпшенням рівня HbA_{1c} ($-0,82$ ммоль/моль; 95% ДІ від $-1,39$ до $-0,24$ ммоль/моль), середньої розрахункової швидкості клубочкової фільтрації ($2,31$ мл/хв/1,73 м²; 95% ДІ від $-0,2$ до $4,81$ мл/хв/1,73 м²) та рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($-0,11$ ммоль/л; 95% ДІ від $-0,25$ до $-0,02$ ммоль/л) і зниження рівня вітаміну B_{12} у плазмі ($-16,4$ нг/л), 95% ДІ від $-32,9$ до $-0,01$ нг/л), що не було клінічно значущим.

Якість життя і функціональний стан хворих протягом дослідження не змінилися в обох групах.

У дослідженні було зареєстровано 35 серйозних побічних ефектів (13 у групі плацебо та 22 у групі метформіну), жоден із яких не був

пов'язаним із лікуванням. Було зареєстровано 2 смерті і 3 серцево-судинні події, 3 випадки діабету і 2 — немеланомного раку. Про побічні ефекти повідомили 25 учасників у групі плацебо та 22 учасники в групі метформіну.

Висновок

Велике просте прагматичне рандомізоване дослідження, яке порівнює вплив метформіну пролонгованої дії та плацебо на ризик серцево-судинних подій, є можливим. Практика і набір учасників були можливими, але навряд чи достатньо масштабними за допомогою використаних підходів. Процедури рандомізації забезпечили формування добре збалансованих груп. Характеристики набраних учасників підкреслили потребу в ефективніших засобах виявлення осіб із високим ризиком ССЗ. Препарат продемонстрував безпечність і досить добре переносився. Запропоновані методи збору даних щодо результатів, несприятливих ефектів і використання ресурсів охорони здоров'я були здійсненними та прийнятними для учасників і дослідників.

Рекомендації

Дослідження GLINT є актуальним. Експертами розроблено низку рекомендацій щодо змін у дизайні та проведенні дослідження, щоб уможливити ефективне розширення його масштабу.

Ці рекомендації передбачають використання великих баз даних первинної та вторинної медичної допомоги для поліпшення ідентифікації учасників; зміну критеріїв включення, щоб дати можливість залучати людей як без, так і з уже наявними ССЗ, щоб підвищити рівень залучення та подій; дистанційне спостереження для зменшення витрат і підвищення ефективності; додання ввідного періоду перед рандомізацією для оптимізації прихильності до процедур дослідження та прийому препарату.

Результати пілотного дослідження GLINT оприлюднено в 2018 році. Очікують, що GLINT триватиме до грудня 2024 року для повного випробування із залученням додаткових 12 398 осіб із шести географічних регіонів Великої Британії, щоб продемонструвати ефективність і економічну доцільність застосування метформіну (Глюкофаж® XR) в профілактиці серцево-судинних подій протягом п'яти років у людей із НДГ. Подальше спостереження за учасниками триватиме доти, доки не відбудеться 1046 визначених подій (приблизний середній період становить п'ять років). Це дасть можливість виявити 17% зниження відносного ризику ССЗ із 85% потужністю та 95% достовірністю. Результати GLINT стануть основою для національних стратегій первинної профілактики ЦД 2 типу і ССЗ, а також, імовірно, нададуть найвагоміші на сьогодні докази того, що метформін (Глюкофаж® XR) може відігравати роль у профілактиці раку.

Зареєстрований номер дослідження — ISRCTN34875079, посилання: <https://www.isrctn.com/ISRCTN34875079>.

За матеріалами Griffin S.J. et al. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: the GLINT feasibility RCT. Health Technol Assess. 2018;22(18).

Підготувала к. мед. н. Світлана Опімах

UA-GLUC-PUB - 102023-134

Довідка ЗУ

Глюкофаж® і Глюкофаж® XR — оригінальні препарати метформіну з клінічним досвідом застосування понад 65 років. Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Acto — звичайний метформін (**Глюкофаж®**) і препарат пролонгованого вивільнення (**Глюкофаж® XR**). Саме оригінальний метформін використовували в тривалих багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях. Тобто всі доведені переваги — ефективний контроль глікемії без ризику

гіпоглікемії, зниження ризику інфаркту міокарда, зменшення асоційованої з діабетом смертності та позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів із діабетом 2 типу — належать саме препарату **Глюкофаж®**. Важливо, що значуще поліпшення макросудинних результатів у пацієнтів, які отримували **Глюкофаж®**, зберігалось впродовж 5 років після завершення дослідження UKPDS. Слід зауважити, що **Глюкофаж® XR** — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2 типу, а й для його профілактики.



ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування
та розвитку ускладнень⁴

- **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ^{1,2,3}**
- **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ⁴**
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%⁵**



**ПОНАД 65 РОКІВ
КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

MERCK

acino

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсуліну. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не сприяє гіпоглікемічному ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтералії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтералії. Глюкофаж® XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, також інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гострі отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Річ. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СІ, Іспанія / Merck, S.I., Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. 1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103(6): 649-6497. 2. Fujjoka Ket al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®, Річ. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393-403.
ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна. Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua (http://www.acino.ua/)
UA-GLUC-EIM-122022-123
UA-GLUP-00008