



Сахарный диабет 2 типа: контроль гликемии и профилактика осложнений. Разный взгляд на одну проблему

Сахарный диабет признан одной из глобальных медико-социальных проблем. Это обусловлено не только увеличивающейся распространенностью патологии, но и ассоциированными с ней тяжелыми осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации и смерти. Рассмотрению актуальных подходов к терапии сахарного диабета 2 типа, в том числе возможностям ее ранней интенсификации с помощью фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина пролонгированного действия, а также к лечению и профилактике развития диабетической полинейропатии был посвящен симпозиум компании MSD. Он состоялся в рамках III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 20 ноября 2019 г.).

Дистальная диабетическая полинейропатия. Взгляд эндокринолога и невролога

В настоящее время вопросы диагностики, лечения и профилактики диабетической полинейропатии (ДПН) остаются дискуссионными в медицинском сообществе. Эндокринологи, неврологи и врачи смежных специальностей до сих пор не достигли единства в подходах к ведению таких больных. Форма подачи материала, выбранная главным научным сотрудником отделения диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н. Аллой Юрьевной ТОКМАКОВОЙ и заведующей кафедрой нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ «ФМБА» Минздрава России, д.м.н., профессором Евгенией Викторовной ЕКУШЕВОЙ, позволила продемонстрировать взаимодейст-

вие эндокринолога и невролога в решении этих вопросов.

Диабетическая нейропатия (ДН) считается одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). По словам А.Ю. Токмаковой, она выявляется у 50% пациентов с СД¹. Однако ДН может дебютировать задолго до установления диагноза «сахарный диабет». Так, диабетическая нейропатия обнаруживается при нарушенной толерантности к глюкозе в 13% случаев, нарушенной гликемии натощак в 11% случаев².

У пациентов молодого возраста ДН развивается в первые пять – десять лет от дебюта заболевания. Ее распространенность резко возрастает при длительности сахарного диабета более десяти лет³. Согласно данным Федерального регистра са-

харного диабета 2017 г., 216,8 тыс. больных СД 1 типа и более 3,5 млн больных СД 2 типа страдают ДН.

У половины пациентов с СД наблюдается асимптомное течение ДН. В то же время у некоторых больных отмечается поражение периферических нервов, не связанное с основным заболеванием и требующее иной специфической терапии, что обуславливает более взвешенный подход при диагностике ДН у этой категории пациентов⁴.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, скрининг возможной патологии периферической нервной системы необходимо проводить у пациентов с СД 2 типа регулярно с момента установления диагноза, а у больных с СД 1 типа – через пять лет от его дебюта.

Для диагностики симметричной ДПН важно изучить анамнез пациента, выявить возможные чувствительные нарушения, в частности определить порог температурной

¹ Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R. et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging // Pain. 2016. Vol. 157. Suppl. 1. P. S72–80.

² Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // Neurology. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.

³ Jaiswal M., Divers J., Dabelea D. et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 9. P. 1226–1232.

⁴ Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.



Сателлитный симпозиум компании MSD

или тактильной чувствительности и исследовать вибрационную чувствительность с помощью градуированного камертона 128 Гц (уровень доказательности В). У всех пациентов с верифицированной ДПН для определения риска формирования трофических язв стоп и ампутации необходимо проводить исследование с помощью монофиламента 10 г (уровень доказательности В). Кроме того, пациентов с диабетической микроангиопатией следует обследовать на предмет наличия симптомов автономной нейропатии⁵.

Своевременная диагностика автономной нейропатии у пациентов с СД позволяет как можно раньше начать терапию или скорректировать проводимое лечение и таким образом снизить риск возможных тяжелых исходов, таких как ортостатическая гипотензия и внезапная смерть⁴. Выявление нескольких симптомов и характерных признаков поражения периферической нервной системы является необходимым условием для диагностики ДН, в частности наличие боли невропатического характера в области стоп в сочетании с онемением, сухостью кожи, снижением или отсутствием коленного рефлекса, наряду с нарушением вибрационной и/или температурной чувствительности.

Возможная диабетическая нейропатия характеризуется снижением чувствительности, включая онемение, появлением колющей, жгучей и ноющей боли преимущественно в области стоп и голени, а также снижением сухожильных рефлексов. Для вероятной ДН характерно сочетание симптомов и признаков поражения периферических нервов, для подтвержденной – нарушение проведения возбуждения по периферическому нерву, регистрируемое при помощи электронейромиографии, наряду с одним и более признаков сенсорных расстройств, для субклинической – нарушение проведения возбуждения по нерву без признаков и/или симптомов нейропатии⁴.



Д.м.н. А.Ю. Токмакова

В настоящее время для скрининга ДН в рутинной клинической практике электронейромиография используется нечасто. «И здесь мы вступаем в противоречие с утвержденным стандартом оказания медицинской помощи больным диабетической нейропатией Минздрава России. Согласно документу, электронейромиография одного нерва должна выполняться всем пациентам с диабетической нейропатией в условиях амбулаторного приема. Эндокринолог в силу своих профессиональных знаний не может адекватно оценить ее результаты», – пояснила А.Ю. Токмакова.

Наиболее точным методом диагностики ДН является исследование биоптата кожи, однако его сложно осуществить в условиях обычной практики.

К неинвазивным методам ранней диагностики ДН следует отнести исследование плотностей тонких нервных волокон в роговице с помощью конфокального микроскопа. В настоящее время данный метод все шире внедряется в клиническую практику. Его можно использовать не только для диагностики заболевания, но и для последующего наблюдения за молодыми пациентами, особенно детьми с СД 1 типа.

Профессор Е.В. Екушева в свою очередь акцентировала внимание участников симпозиума на полиморфизме



Д.м.н., профессор Е.В. Екушева

разнообразного поражения нервной системы при СД, когда отмечается поражение нейрональных структур периферической и центральной нервной системы. Периферический вариант ДН характеризуется болью в ногах/стопах, снижением/выпадением рефлексов, сенсорными нарушениями, центральный вариант – тревогой, депрессией, когнитивными нарушениями и другими коморбидными расстройствами.

При ДПН сенсорные нарушения превалируют над моторными, в большей степени поражаются нижние конечности, причем поражение периферических нервов по типу аксонопатии наблюдается гораздо чаще, чем поражение по типу миелінопатии.

Наиболее часто встречающийся вариант ДПН – диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия. Она диагностируется у 26% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и у 60–75% больных СД 1 и 2 типов длительностью более 25 лет. При данной форме заболевания поражаются тонкие, толстые сенсорные и автономные волокна. В 50% случаев наблюдается бессимптомное течение. У 10–20% пациентов отмечается выраженный болевой синдром, причем именно этот вариант ДПН отличается неблагоприятным прогнозом в отношении риска разви-

эндокринология

⁵ American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S124–S138.

III Всероссийская конференция с международным участием
«Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции»

тия синдрома диабетической стопы и возможного летального исхода.

К факторам риска развития дистальной симметричной полинейропатии относятся хроническая гипергликемия, длительное течение заболевания, артериальная гипертензия, гипоинсулинемия, дислипидемия, генетические особенности метаболизма, курение и алкоголизм. Необходимо отметить, что степень поражения нервного волокна может варьироваться, что, несомненно, определяет терапевтическую стратегию. Показано, что лечение пациентов, имеющих такие чувствительные нарушения, как парестезия или гипостезия, наряду со снижением сухожильных рефлексов, способно предотвратить/замедлить развитие структурных изменений нервного волокна в виде дегенерации, некроза и гибели нейронов.

Какой фармакологической терапии следует отдать предпочтение?

А.Ю. Токмакова, опираясь на основные положения консенсуса по нейропатии (1994), констатировала, что лечение должно быть патогенетически обосновано и способствовать улучшению функционирования нервного волокна.

Поиск препаратов для патогенетического лечения ДПН занял достаточно длительное время. Было разработано несколько групп лекарственных средств, влияющих на разные звенья патогенеза заболевания. Однако лишь немногие из них оказались востребованными до сегодняшнего времени. Например, препараты, инактивирующие полиоловый путь метаболизма глюкозы, продемонстрировавшие способность также снижать нейропатическую боль, оказались гепатотоксичными при длительном использовании. До сих пор остается неоднозначным вопрос эффективности средств, содержащих альфа-липоевую кислоту, как и генно-инженерного аналога VEGF при ДН.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДН Американской ассоциации неврологов 2011 г., препаратами выбора для лечения нейропатической боли при ДН являются прегабалин, габапентин, а также антидепрессанты из группы обратного захвата серотонина и норадреналина. Вместе с тем патогенетической терапии ДН пока не существует, есть только симптоматическая⁶.

Безусловно, первоочередной задачей при лечении пациентов с ДПН является терапия основного заболевания, что предусматривает достижение целевых значений глюкозы в крови. Однако, согласно результатам исследований, к развитию болевых форм ДН у пациентов с СД чаще приводят выраженные колебания гликемии в течение суток. Улучшения контроля гликемии можно достичь с помощью разных классов сахароснижающих средств, в том числе с помощью ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2019 г. четко указано, что оптимизация гликемического контроля препятствует развитию невропатии при СД 1 типа и замедляет ее развитие при СД 2 типа, а лекарственные средства, содержащие прегабалин и габапентин, могут быть рекомендованы для терапии нейропатической боли у этой категории пациентов⁵.

В российских стандартах специализированной медицинской помощи при ДПН пальма первенства принадлежит витаминам группы В, далее следуют препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ, гематологические средства, производные пурина, производные уксусной кислоты и родственные соединения, оксикамы, производные пропионовой кислоты и т.д.

Основными принципами лечения нейропатической боли, безусловно, являются купирование болевого

синдрома, улучшение функциональной активности, снижение уровня дезадаптации и улучшение качества жизни больных. Наиболее ранняя диагностика СД и его адекватное лечение напрямую влияют на дальнейший прогноз у пациентов⁷.

Терапию нейропатической боли препаратами с доказанной эффективностью следует с осторожностью использовать у больных пожилого возраста, поскольку при их приеме могут наблюдаться нежелательные или побочные реакции, в частности головокружение, нарушение устойчивости и даже некоторое повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), как было показано в ряде исследований у пациентов с СД при терапии дулоксетином.

Среди методов физиотерапевтического воздействия в лечении болевой формы ДПН у ряда пациентов эффективна чрескожная электронейростимуляция. Последние годы в клиническую практику все шире внедряются методы нейростимуляции или хирургической имплантации устройств для лечения хронического болевого синдрома у больных СД. Однако однозначного взгляда на этот метод терапии нет, поскольку он сопряжен с возможными осложнениями. По мнению профессора Е.В. Екушевой, основным условием профилактики ДН остается оптимизация гликемического профиля. А при возникновении ДН необходим комплексный подход к лечению пациентов и выбор терапевтической стратегии с учетом патофизиологических механизмов формирования болевого синдрома. В частности, при лидирующем механизме центральной сенситизации и, как следствие, повышенной возбудимости нейрональных систем препаратами первого выбора являются габапентин и прегабалин, способные напрямую регулировать активность избыточно возбудимых нейронов. При нарушении нисходящего контроля боли или

⁶ Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.

⁷ Turk D.C. Are pain syndromes acute or chronic diseases? // Clin. J. Pain. 2000. Vol. 16. № 4. P. 279–280.



Сателлитный симпозиум компании MSD

феномене дезингибиции рекомендуют в первую очередь использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин).

Важным условием терапии пациентов с нейропатической болью является постановка реалистичных задач, в частности снижение интенсивности болевого синдрома на 30–50%, улучшение сна и качества жизни, снижение уровня дезадаптации и депрессии, сохранение социальной активности и восстановление работоспособности.

Необходимо отметить, что депрессия достаточно часто наблюдается у пациентов с хронической болью. К клиническим маркерам депрессии

следует отнести слабость, повышенную утомляемость, нарушение сна и аппетита, чувство подавленности и тревоги, забывчивость и др. Нередко соматические симптомы депрессии являются теми основными жалобами, с которыми такие пациенты обращаются к врачам общей практики. Заподозрить депрессию у пациентов с СД можно при наличии более трех соматических жалоб в отсутствие органических причин, объясняющих их наличие, в том числе выраженного астенического синдрома, нарушения памяти и внимания в молодом возрасте.

К сожалению, пациенты с депрессивными нарушениями редко получают необходимую медикаментозную

помощь. По мнению профессора Е.В. Екушевой, не только неврологи или психиатры, но и эндокринологи, терапевты и врачи общей практики могут назначать пациентам с легкой и умеренной депрессией необходимое фармакологическое лечение, а при выраженной депрессии – направлять их к психиатрам.

В заключение профессор Е.В. Екушева подчеркнула, что большой сахарным диабетом, как правило, имеет целый спектр коморбидных состояний, поэтому он должен не только регулярно посещать эндокринолога, но и периодически обследоваться у таких специалистов, как невролог, кардиолог, офтальмолог и уролог.

Современные возможности и цели гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют неуклонный рост числа больных сахарным диабетом. По данным экспертов Международной федерации диабета, если в 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн пациентов, то в 2045 г. их количество увеличится до 629 млн. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, в России зарегистрированы 4,6 млн больных, или 3,12% населения. Однако, как отметила заведующая кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА, это официальные цифры⁸. Учитывая распространенность латентного диабета, их следует увеличить в несколько раз. Как известно, высокая распространенность сахарного диабета в сочетании с поздней диагностикой обуславливает увеличение частоты

случаев развития тяжелых осложнений, что делает особенно актуальным вопрос ранней интенсификации сахароснижающей терапии.

В 2018 и 2019 гг. было обновлено несколько руководств по ведению больных диабетом. В совместном консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г. представлен алгоритм пациент-ориентированного управления СД 2 типа⁹. Он предполагает не только оценку ключевых характеристик пациента, рассмотрение специфических, влияющих на терапию факторов, но и совместное принятие решений при создании и инициации плана лечения, цель которого предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни.

При выборе метода лечения с позиции персонализированного подхода необходимо учитывать наличие или отсутствие у пациента установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или хронической болезни почек (ХБП).



Д.м.н., профессор
Н.А. Петунина

Особо подчеркнута важность минимизации риска гипогликемий, увеличения массы тела и доступности лекарственных препаратов¹⁰.

Для лиц с впервые выявленным СД 2 типа препаратом первой линии считается метформин. У пациентов с атеросклеротическими ССЗ следует добавить к метформину агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). При необходимости последующей интенсификации или непереносимости

⁸ Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4–13.

⁹ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.

¹⁰ www.sharphhealthplan.com/docs/default-source/providers/clinical-resources/2019-ada-standards-of-medical-care-in-diabetes.pdf.



агониста рецепторов ГПП-1 и/или ингибитора НГЛТ-2 метформин комбинируют с препаратом другого класса, доказавшим сердечно-сосудистую безопасность, в частности с ингибитором ДПП-4.

Если речь идет о выборе дополнительного препарата к метформину для лечения пациентов с сердечной недостаточностью или ХБП, прежде всего отдают предпочтение ингибитору НГЛТ-2. При его непереносимости или наличии противопоказаний назначают агонист рецепторов ГПП-1 или ингибитор ДПП-4, кроме саксаглиптина.

Ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином показаны при необходимости минимизировать риск гипогликемий, а также риск увеличения массы тела. Установлено, что ингибиторы ДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела.

Производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы имеют преимущества в отношении стоимости.

В обновленном руководстве с точки зрения экономической целесообразности также рекомендуется рассмотреть возможность использования ингибиторов ДПП-4 в качестве дополнительного сахароснижающего средства к метформину.

Определенные изменения внесены в алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г. (Российская ассоциация эндокринологов)¹¹. В частности, в них определены новые цели лечения пожилых пациентов, беременных, детей и подростков.

Так, для функционально зависимых пожилых пациентов без старческой астении и/или деменции уровень гликированного гемоглобина должен составлять < 8,0%, для пожилых пациентов со старческой астенией и/или деменцией – < 8,5%, пациентам на завершающем этапе жизни следует избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии.

Кроме того, обновлены позиции, касающиеся стратификации лечебной тактики в дебюте СД 2 типа. В качестве критерия такового использовано превышение исходного HbA1c над целевым. Если уровень HbA1c превышает целевой на 1,0–2,5%, назначается комбинация двух препаратов, один из которых метформин. В рекомендациях по персонализированному выбору сахароснижающих препаратов учтено, что в некоторых клинических ситуациях (наличие атеросклеротических ССЗ и факторов риска их развития, ХБП, ожирения, риска гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств (или отдельные препараты) имеют доказанные преимущества. Ингибиторы ДПП-4 представлены на разных этапах интенсификации лечения, прежде всего вследствие их безопасности в отношении гипогликемий. Сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 продемонстрирован в ряде рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики.

Безопасность данного класса препаратов в отношении сердечно-сосудистых исходов доказана

в исследованиях SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA.

Итак, к преимуществам ингибиторов ДПП-4 следует отнести возможность назначения на любом этапе лечения, устойчивый сахароснижающий эффект, нейтральное влияние на вес, безопасность в отношении гипогликемий, положительное влияние на функцию бета-клеток.

Согласно данным московского регистра, на долю инновационных препаратов, представленных в большинстве своем ингибиторами ДПП-4, приходится 9% общего объема сахароснижающих лекарственных средств. В США на их долю приходится до 20%¹².

К сожалению, появление новых терапевтических возможностей не привело к достижению целей лечения¹³. Согласно метаанализу 24 исследований, включавших более 369 тыс. пациентов из 20 стран, только 42,8% больных достигают уровня HbA1c < 7% и лишь 29% имеют показатели артериального давления 130/80 мм рт. ст.¹⁴ По разным оценкам, в России у 50% пациентов с СД 2 типа уровень HbA1c ≥ 7%¹⁵.

В свое время программа «ДИА-контроль» позволила получить данные реальной клинической практики, сложившейся в области лечения СД 2 типа в крупнейших российских регионах. Они также подтверждают несвоевременность интенсификации сахароснижающей терапии¹⁶. Между тем промедление с интенсификацией лечения на один год значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁷.

¹¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № S1.

¹² Montvida O., Shaw J., Atherton J.J. et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 1. P. 69–78.

¹³ Edelman S.V., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: The elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.

¹⁴ Khunti K., Alsifri S., Aronson R. et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 130. P. 121–129.

¹⁵ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.

¹⁶ Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-контроль» // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 75–80.

¹⁷ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. ID 100.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Как показал анализ данных регистра больных диабетом Северной Калифорнии, уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ в первый год после постановки диагноза ассоциировался с более высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений¹⁸.

В этой связи в контексте знаковых исследований последнего десятилетия показательны результаты исследования VERIFY, где ранняя интенсификация терапии пациентов с верифицированным СД 2 типа и уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$ была осуществлена с использованием ингибиторов ДПП-4 в комбинации с метформином. Исследование продемонстрировало преимущество раннего назначения комбинированной терапии перед монотерапией метформином с позиции длительности удержания контроля, минимизации потребности в третьем препарате – базальном инсулине.

Согласно современным рекомендациям, уровень HbA1c $> 7,5\%$ считается основанием для назначения стартовой комбинированной терапии. Особый интерес в этой связи представляют данные исследования CompoSIT-M. В нем оценивались эффективность и безопасность раннего начала терапии ситаглиптином (препарат Янувия) на фоне повышения дозы метформина¹⁹.

Пациенты с уровнем HbA1c $\geq 7,5\%$ и $< 11,0\%$ на терапии метформином 1000 мг/сут были рандомизированы на две группы: группу терапии ситаглиптином 100 мг один раз в день в комбинации с метформином (после рандомизации осуществлялась титрация дозы до 1000 мг два раза

в сутки) (n = 229) и группу, получавшую лечение метформином (после рандомизации титрация дозы до 1000 мг два раза в сутки) плюс плацебо (n = 229).

Через 20 недель терапии в первой группе отмечалось большее снижение уровня HbA1c, чем во второй, – -1,10 против -0,69%. Разница в среднем изменении HbA1c составила -0,41% (95%-ный доверительный интервал -0,59– -0,23, p < 0,001). При этом частота нежелательных явлений в группах была незначительной. Кроме того, по таковой группе не различались.

Полученные данные позволили сделать вывод, что у пациентов с СД 2 типа на терапии метформином 1000 мг/сут раннее начало терапии Янувией (ситаглиптином) при одновременном повышении дозы метформина до 2000 мг/сут характеризовалось большим снижением уровня HbA1c при сопоставимом профиле безопасности и переносимости.

При ранней интенсификации терапии особую актуальность приобретает приверженность пациентов лечению. Весомыми факторами, влияющими на приверженность терапии, считаются переносимость лекарственного средства и схема его приема. Установлено, что применение метформина в стандартной форме примерно в 25% случаев сопряжено с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В 5–10% случаев это приводит к прекращению приема препарата. Согласно данным исследований, метформин с про-

лонгированным высвобождением характеризуется меньшей частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Как следствие, повышается приверженность пациентов лечению^{20,21}.

Более того, стартовая терапия фиксированной комбинацией ситаглиптина и метформина характеризуется лучшей переносимостью и меньшим числом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с монотерапией метформином²². Следовательно, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина пролонгированного высвобождения (препарат Янумет Лонг) потенциально будет снижать частоту побочных эффектов и повышать приверженность лечению пациентов с СД 2 типа.

На сегодняшний день совершенно четко определена патогенетическая связь между СД и заболеванием желудочно-кишечного тракта. Установлено, что последний является мишенью при диабете. Особого внимания заслуживает связь между диабетом и нарушением микробиоты кишечника. Был проведен целый ряд исследований по оценке различных методов терапевтического воздействия на микробиоту. В частности, продемонстрировано, что изменение состава микробиоты при лечении метформином может приводить к снижению уровня глюкозы и сопровождаться побочными эффектами²³.

Метформин уменьшает абсорбцию желчных кислот и глюкозы, повышает концентрацию солей желчных

эндокринология

¹⁸ Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y. et al. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study) // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. № 3. P. 416–426.

¹⁹ Frias J.P., Zimmer Z., Lam R.L.H. et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 21. № 5. P. 1128–1135.

²⁰ Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

²¹ Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. et al. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 4. P. 338–342.

²² Reasner C., 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. № 7. P. 644–652.

²³ Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature*. 2015. Vol. 528. № 7581. P. 262–266.



кислот в кишечнике, что увеличивает осмотический градиент, вызывая диарею, и вторично, возможно, нарушает состав микробиоты²⁴.

Ситаглиптин способен оказывать протективное воздействие на микробиоту²⁵. В экспериментальных исследованиях применение ситаглиптина способствовало восстановлению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при СД 2 типа. Этим можно объяснить лучшую переносимость метформина в комбинации с ситаглиптином.

В настоящее время также активно изучается связь между состоянием микробиоты и когнитивными нарушениями. Установлено, что СД 2 типа отрицательно влияет на когнитивные функции.

В проспективном обсервационном исследовании оценивалось влияние Янувии (ситаглиптина) на когнитивные функции больных СД 2 типа с или без болезни Альцгеймера²⁶. Анализ динамики когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа и без болезни Альцгеймера через шесть месяцев терапии только Янувией (ситаглиптином) или только инсулином свидетельствовал о более высоких показателях психического здоровья (MMSE – Mini-Mental State Examination), чем у принимавших метформин ($p = 0,024$). Сравнение динамики когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера проводилось только в подгруппах терапии ситаглиптином и метформином, поскольку количество лиц с болезнью Альцгеймера на инсулине было ограничено ($n = 3$). Результаты также подтвердили улучшение показателей MMSE в группе Янувии по сравнению с группой метформина ($p = 0,047$).

По мнению профессора Н.А. Петуниной, препарат Янумет Лонг, представляющий собой фиксиро-

ванную комбинацию ситаглиптина с метформином пролонгированного высвобождения, имеет целый ряд преимуществ. Во-первых, матричная структура таблетки Янумет Лонг обеспечивает возможность однократного приема, что способствует повышению приверженности лечению. Во-вторых, комплементарное действие двух компонентов. Ситаглиптин обеспечивает эффективный контроль гликемии и сердечно-сосудистую безопасность (исследование TECOS), а пролонгированная форма метформина – лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. В-третьих, две дозы препарата (1000 мг метформина + 100 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина) делают его удобным для применения. В исследовании GIFT продемонстрировано улучшение гликемического контроля на фоне терапии фиксированными комбинациями ингибитора ДПП-4 и метформина у пациентов с СД 2 типа²⁷. Оно предполагало ретроспективный анализ данных регистра Канады, в который включены 568 больных СД 2 типа в возрасте от 18 до 80 лет, получавших терапию ингибиторами ДПП-4 (ситаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин) плюс метформин в сво-

бодной комбинации с дальнейшим переходом на фиксированные комбинации данных препаратов. Согласно полученным результатам, перевод больных на фиксированные комбинации способствовал значимому снижению гликированного гемоглобина. По мнению исследователей, одним из объяснений улучшения гликемического контроля может быть повышение приверженности терапии.

С помощью каких методов можно добиться целей лечения у больных СД 2 типа?

Прежде всего с помощью повышения приверженности пациентов терапии, чему способствует назначение более простых схем лечения, снижение кратности приема, использование фиксированных комбинаций, а также препаратов, нейтральных в отношении массы тела и с минимальным риском гипогликемий.

По словам профессора Н.А. Петуниной, существенный вклад также вносят повышение образования, осведомленность о доступных схемах лечения и врачей, и пациентов, уверенность, что эффект терапии превышает финансовые затраты, улучшение взаимодействия между врачом и пациентом.

Заключение

Увеличение распространенности сахарного диабета в сочетании с поздней диагностикой заболевания сопровождается ростом тяжелых осложнений, что делает особенно актуальной раннюю интенсификацию терапии с применением комбинированных препаратов. Янумет Лонг представляет собой фиксированную комбинацию ситаглиптина с метформином пролонгированного высвобождения, которая может обеспечить эффективный контроль гликемии, сердечно-сосудистую безопасность и лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможность однократного приема и доступные дозы способствуют повышению приверженности больных лечению. ☺

таглиптина с метформином пролонгированного высвобождения, которая может обеспечить эффективный контроль гликемии, сердечно-сосудистую безопасность и лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможность однократного приема и доступные дозы способствуют повышению приверженности больных лечению. ☺

²⁴ McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 3. P. 426–435.

²⁵ Xinfeng Yan, Bo Feng, Peicheng Li et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // *J. Diabetes Res*. 2016. Vol. 2016. ID 2093171.

²⁶ Isik A.T., Soysal P., Yay A., Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 123. P. 192–198.

²⁷ Bajaj H.S., Ye C., Jain E. et al. Glycemic improvement with a fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with type 2 diabetes (GIFT study) // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 1. P. 195–199.

ВОЗВРАЩАЮЩАЯ КРАСКИ ЖИЗНИ^{*,1,2}

Для терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Янумет Лонг
(ситаглиптин + метформин с пролонгированным высвобождением, MSD)

1 раз в день
Янувия[®]
(ситаглиптин, MSD)

Янумет[®]
(ситаглиптин + метформин, MSD)



Контроль уровня HbA1c на долгосрочной основе^{**},³



Благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, в т. ч. в отношении риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности^{***},⁴



Янумет[®] Лонг – прием 1 раз в сутки, что может обеспечить более высокую приверженность терапии^{5,6}

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ[®] ЛОНГ (МЕТФОРМИН + СИТАГЛИПТИН)

Янумет[®] Лонг (МНН метформин + ситаглиптин). Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата Янумет[®] Лонг. Выраженные нарушения функции почек (сКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания; состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания); применение менее чем за 48 часов до и в течение 48 часов после проведения рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ. **Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома.** Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, такие как: острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация. Беременность, период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет). Сахарный диабет 1 типа. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). **С осторожностью:** у пожилых пациентов; с наличием панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Меры предосторожности/особые указания. Панкреатит:** в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янумет[®] Лонг и других потенциально опасных лекарственных препаратов. **Мониторинг функции почек:** перед началом терапии препаратом Янумет[®] Лонг, а также не реже одного раза в год после начала лечения следует оценить функцию почек с помощью надлежащих анализов. У пациентов с риском развития почечной дисфункции контроль функции почек следует проводить чаще, а при выявлении симптомов дисфункции почек прием препарата Янумет[®] Лонг следует прекратить. **Развитие гипогликемии при одновременном применении производных сульфонилмочевины или инсулина:** как и в случае приема других гипогликемических средств, гипогликемия наблюдалась при одновременном применении ситаглиптина и метформина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины. Для снижения риска развития гипогликемии, индуцированной приемом производных сульфонилмочевины или инсулина, возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина. **Ситаглиптин. Реакции гиперчувствительности:** в ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина в комбинации с метформин, потребовавших госпитализации. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщить о появлении волдырей или изъязвлений в ходе лечения препаратом Янумет[®] Лонг. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Янумет[®] Лонг и обратиться к дерматологу для диагностики и соответствующего лечения. **Метформин. Лактоацидоз:** редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие накопления метформина во время лечения препаратом Янумет[®] Лонг, и в случае его возникновения летальность достигает приблизительно 50%. Развитие лактоацидоза может также происходить на фоне некоторых патофизиологических заболеваний, в частности, сахарного диабета или любого другого патологического состояния, сопровождающегося выраженной гипоперфузией и гипоксемией тканей и органов. Для лактоацидоза характерны повышенная концентрация лактата в крови (>5 ммоль/л), сниженное значение pH крови, электролитные нарушения с нарастанием анионного интервала, увеличение соотношения лактат/пируват. Это состояние, требующее оказания неотложной помощи в условиях медицинского учреждения. Лечение метформин следует немедленно прекратить и безотлагательно провести необходимые мероприятия поддерживающей терапии. Поскольку метформин диализуется со скоростью до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики, для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина рекомендуется немедленное проведение гемодиализа. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления:** в плацебо-контролируемых исследованиях комбинированная терапия ситаглиптин и метформин в основном хорошо переносилась пациентами с СД2. В целом частота побочных реакций на фоне комбинированной терапии ситаглиптин и метформин была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов встречались диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе, запор, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, грибковые инфекции кожи, периферические отеки. В пострегистрационных наблюдениях применения препарата Янумет[®] Лонг или ситаглиптина – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); буллезный пемфигоид; инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; мигрень; боль в конечностях; боль в спине; кожный зуд, однако их частота и причинно-следственная связь с терапией достоверно не определены.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУМЕТ[®] (МЕТФОРМИН + СИТАГЛИПТИН)

Янумет[®] (метформин + ситаглиптин). таблетки 500 мг + 50 мг; таблетки 850 мг + 50 мг; таблетки 1000 мг + 50 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к ситаглиптину, метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Нарушение функции почек с сКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек – дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, – состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). **Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома.** Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда). **Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.** Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т. ч. в анамнезе). Прием препарата в течение 48 ч до и не менее 48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет). **С осторожностью:** нарушение функции почек с сКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²; пожилые пациенты; наличие панкреатита в анамнезе; при одновременном применении с дигоксином. **Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные реакции:** НР: зарегистрированные в клинических исследованиях монопрепаратов ситаглиптина и метформина, а также в пострегистрационном периоде применения препарата Янумет: тромбоцитопения – редко; реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика – частота не установлена; гипогликемия – частота не установлена; гипоксия – частота не установлена; фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит – частота не установлена; тошнота, метеоризм, рвота – частота не установлена; головная боль – частота не установлена; запор – частота не установлена; диарея, боль в верхней части живота, запор – частота не установлена; кашель, грибовидные инфекции кожи, периферические отеки. В пострегистрационных наблюдениях применения препарата Янумет[®] Лонг или ситаглиптина – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); буллезный пемфигоид; инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; мигрень; боль в конечностях; боль в спине; артралгия, нарушение функции почек – частота не установлена. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. **Мониторинг:** в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физической нагрузки. В качестве дополнения к диете и режиму физической нагрузки для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2. Не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформин или ситаглиптин, либо у пациентов, ранее получавших комбинацию терапии этими двумя препаратами. Комбинированная терапия – в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с тиазолидинонами (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + тиазолидинон (агонист PPAR-γ-рецепторов, активированных пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + инсулин) у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЯНУВИЯ[®] (СИТАГЛИПТИН)

Янувия[®] (ситаглиптин). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** **Нарушение функции почек.** Основной путь выведения ситаглиптина из организма – почечная экскреция. Для достижения таких же плазменных концентраций, как и у пациентов с нормальной функцией почек, пациентам с eGFR <45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с терминальной стадией ХБП, требующей гемодиализа или перитонеального диализа, требуется проводить коррекцию (снижение) дозы препарата Янувия[®]. **Панкреатит** (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Янувия[®]). **Основные побочные эффекты:** сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (НН), включая острые и хронические заболевания печени, бронхо-легочные заболевания. Гипогликемия регистрировалась при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%–13,8%) и инсулиновой (9,6%) НН, выявленные в клинических исследованиях ситаглиптина в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении: тромбоцитопения – редко; реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика – частота не установлена; гипогликемия – частота не установлена; гипоксия – частота не установлена; фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит – частота не установлена; тошнота, метеоризм, рвота – частота не установлена; головная боль – частота не установлена; запор – частота не установлена; диарея, боль в верхней части живота, запор – частота не установлена; кашель, грибовидные инфекции кожи, периферические отеки. В пострегистрационных наблюдениях применения препарата Янумет[®] Лонг или ситаглиптина – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным исходом и без него; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); буллезный пемфигоид; инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; мигрень; боль в конечностях; боль в спине; артралгия, нарушение функции почек – частота не установлена. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. **Мониторинг:** в качестве стартовой терапии у пациентов с СД2 для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и соблюдения режима физической нагрузки. В качестве дополнения к диете и режиму физической нагрузки для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2. Не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформин или ситаглиптин, либо у пациентов, ранее получавших комбинацию терапии этими двумя препаратами. Комбинированная терапия – в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + производное сульфонилмочевины) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с тиазолидинонами (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + тиазолидинон (агонист PPAR-γ-рецепторов, активированных пролифератором пероксисом)) у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с инсулином (тройная комбинированная терапия: метформин + ситаглиптин + инсулин) у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.



ООО «МСД Фармасытикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел: +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msdr.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.