



Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа

Глобальная эпидемия сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена целым рядом факторов. Прежде всего, это старение населения и пандемия ожирения, вызванная снижением физической активности и повышением калорийности питания. Обязательным условием профилактики и лечения СД является изменение образа жизни, однако по причине низкой комплаентности пациентов эти предписания так и не становятся руководством к действию. В этой связи на первый план выходит фармакотерапия пациентов с предиабетом и в начале заболевания. Учитывая, что важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является инсулинорезистентность, наиболее эффективной терапией на начальной стадии заболевания признаны сенситайзеры – препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину при наличии у пациента собственной достаточной его секреции. Согласно международным и российским рекомендациям, наряду с метформином препаратами первой линии в дебюте СД 2 типа являются тиазолидиндионы (глитазоны). Хотя доказано, что глитазоны превосходят метформин в эффективности снижения резистентности к инсулину в мышечной и жировой тканях, применение этих препаратов пока не вошло в широкую клиническую практику. Являются ли нежелательные явления, зафиксированные в клинических исследованиях росиглитазона, класс-специфическими? Можно ли и в каких случаях назначать пиоглитазон в качестве моно- и комбинированной терапии? Об обоснованности патогенетической терапии глитазонами, о перспективах использования производных тиазолидиндионов в российской клинической практике, а также об отечественном опыте применения фиксированной комбинации метформина и гликлазида речь шла во время симпозиума «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа», организованном компанией «АКРИХИН» в рамках VI Всероссийского эндокринологического конгресса.



Профессор
Т.Ю. Демидова

Инсулинорезистентность в управлении сахарным диабетом 2 типа

В начале своего выступления д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития Т.Ю. ДЕМИДОВА напомнила участникам симпозиума, что сахарный диабет (СД) 2 типа – заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, в основе патогенеза которого лежит снижение секреции инсулина, уси-

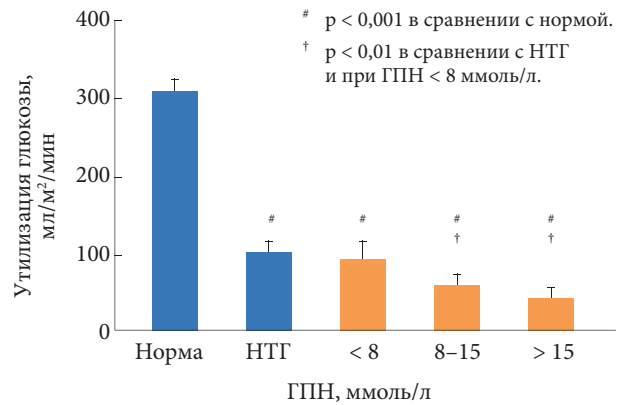
ление липолиза, гиперпродукция глюкозы печенью, снижение захвата глюкозы периферическими тканями¹. Одним из ключевых звеньев патогенеза СД является постепенно прогрессирующее нарушение – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность). Еще в 1988 г. профессор G.M. Reaven показал, что инсулинорезистентность как общий патогенетический

Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

механизм связывает ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Изучение генетических факторов позволило установить, что инсулинорезистентность – полигенная патология, в развитии которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), бета-3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (внутриклеточные транспортеры глюкозы), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II), и др. К факторам внешней среды относят высококалорийное питание, избыточную массу тела, недостаточную физическую активность, которая способствует развитию ожирения и снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину. На фоне развития инсулинорезистентности происходит стимуляция секреции инсулина, что приводит к истощению функции бета-клеток поджелудочной железы. G.M. Reaven и соавт. (1989) показали, что при несоблюдении бета-клеток обеспечивать гиперсекрецию инсулина наступает декомпенсация углеводного обмена, в первую очередь выражающаяся в повышении концентрации глюкозы в плазме крови натощак (рис. 1)², затем – после нагрузки пищей (нарушение толерантности к глюкозе, НТГ), со временем раз-

вивается хроническая гипергликемия (СД 2 типа), которая, в свою очередь, оказывает глюкозотоксический, повреждающий, эффект на бета-клетки, что вызывает ухудшение их функции (рис. 2)³. «Резистентность к инсулину – это многоликий феномен, который является ведущим механизмом эволюции сахарного диабета 2 типа и развернутого метаболического синдрома (МС)», – комментирует Татьяна Юльевна. Усвоение глюкозы нарушается не только клетками печени, но и такими инсулинзависимыми тканями, как мышечная и жировая (рис. 3). В области висцерального жирового депо накапливается жировая ткань, из которой высвобождаются свободные жирные кислоты (СЖК). Поступающие в печень СЖК активируют глюконеогенез, как следствие, индуцируется повышенная гепатическая продукция глюкозы. СЖК в системном кровотоке нарушают функцию инсулиновых рецепторов (эффект липотоксичности). Поскольку СЖК являются субстратами для синтеза триглицеридов (ТГ), в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии наблюдается гипертриглицеридемия, повышение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Формирующаяся атерогенная дислипидемия является фактором риска

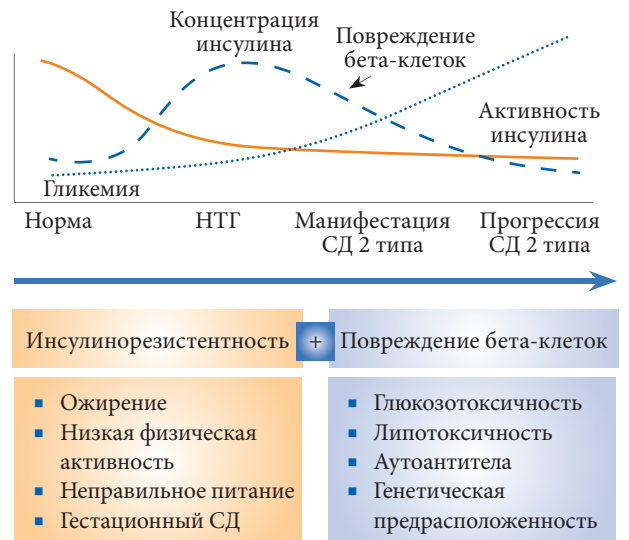
развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС и СД 2 типа. Кроме того, при инсулинорезистентности нарушаются синтез и секреция оксида азота (NO) сосудистой стенкой. Поскольку NO не только оказывает вазодила-



ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Рис. 1. Инсулинорезистентность при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа*

* Адаптировано по [2].



НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Рис. 2. Инсулинорезистентный континуум*

* Адаптировано по [3].

Возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток, имеющие как непрямые (снижение липотоксичности, глюкозотоксичности), так и прямые эффекты (через PPAR-гамма), позволяют отдалить дебют СД 2 типа.

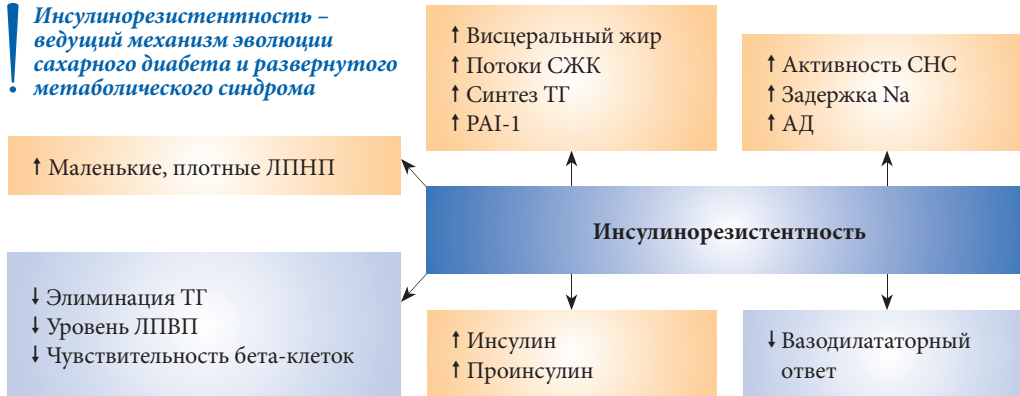
¹ Bajaj M., DeFronzo R.A. Metabolic and molecular basis of insulin resistance // J. Nucl. Cardiol. 2003. Vol. 10. № 3. P. 311–323.

² Reaven G.M., Hollenbeck C.B., Chen Y.D. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance // Diabetologia. 1989. Vol. 32. № 1. P. 52–55.

³ DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 3. P. 318–368.

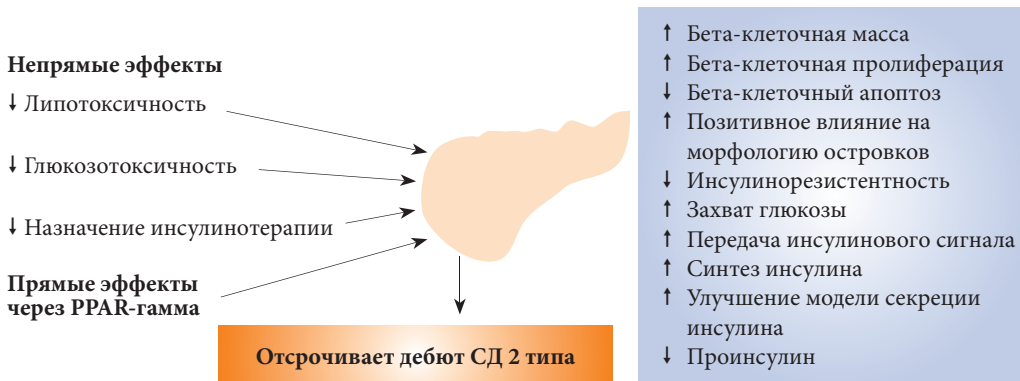


Инсулинорезистентность – ведущий механизм эволюции сахарного диабета и развернутого метаболического синдрома



АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СЖК – свободные жирные кислоты, СНС – симпатическая нервная система, ТГ – триглицериды.

Рис. 3. Инсулинорезистентность как ведущий механизм эволюции метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа



PPAR-гамма – peroxisome proliferator-activated receptor gamma – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом.

Рис. 4. Возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток*

* Адаптировано по [4].

гладкомышечных стенках сосудов. В лечении пациентов с инсулинорезистентностью (на стадии как НТГ, так и СД 2 типа) при сохраненной функции бета-клеток поджелудочной железы патогенетически обосновано применение тиазолидиндионов (глитазонов) – агонистов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-гамма).

Механизм действия препаратов этой группы направлен непосредственно на инсулинорезистентность (рис. 4)⁴: повышается захват глюкозы периферическими тканями (активируются ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4, подавляется экспрессия фактора некроза опухоли, усиливающего инсулинорезистентность); уменьшается продукция глюкозы печенью; снижается концентрация СЖК и ТГ в плазме за счет подавления липолиза (повышается активность фосфодиэстеразы и липопротеинлипазы). Так, клиническое применение пиоглитазона показало: препарат позволяет снизить инсулинорезистентность на 27% и улучшить функцию бета-клеток на 40%.

В заключение профессор Т.Ю. Демидова подчеркнула, что возможные механизмы действия тиазолидиндионов на функцию бета-клеток, имеющие как непрямые (снижение липотоксичности, глюкозотоксичности), так и прямые эффекты (через PPAR-гамма), позволяют отдалить дебют СД 2 типа. Тиазолидиндионы уже более десяти лет считаются многообещающим классом препаратов именно для предупреждения развития диабета у лиц с инсулинорезистентностью и предиабетом. Профессор Т.Ю. Демидова выразила надежду, что «теперь, когда в арсенале эндокринолога появился качественный доступный дженерический препарат пиоглитазона Диаглитазон, наконец, удастся положить начало серьезной работе по профилактике диабета».

Теперь, когда в арсенале эндокринолога появился качественный доступный дженерический препарат пиоглитазона Диаглитазон, наконец, удастся положить начало серьезной работе по профилактике диабета.

тирующее действие, но и обладает антиатерогенными свойствами, нарушение этого механизма может способствовать как развитию артериальной гипертонии, так и атеросклероза. В свою очередь, гиперинсулинемия приводит к развитию артериальной гипертонии через увеличение реабсорбции натрия и воды почками, стимуляцию центров симпатической нервной системы и активацию Na^+/H^+ -обмена в

⁴ Campbell I.W. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2006. Vol. 6. № 5. P. 207–215.



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

Профиль безопасности пиоглитазона: есть ли повод для дискуссии?

Способность тиазолидиндионов устранять инсулинорезистентность и сохранять функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы представляет колоссальный интерес с точки зрения профилактики развития СД 2 типа и замедления его прогрессирования. Как отметил к. м. н., доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.В. ЗИЛОВ, появление в 1990-х гг. первого препарата этого класса троглитазона было многообещающим в отношении перспектив использования глитазонов в профилактике сахарного диабета. Высокая эффективность троглитазона в предупреждении развития СД 2 типа была показана в ходе исследования DPP (The Diabetes Prevention Program – Программа профилактики диабета). Однако через полтора года применения троглитазона препарат был исключен из исследования по причине гепатотоксичности⁵. Эффективность троглитазона в отношении профилактики развития СД 2 типа в группе лиц высокого риска была продемонстрирована Т.А. Вучанан и соавт. (2002): у женщин с гестационным диабетом в анамнезе риск развития СД 2 типа на фоне терапии троглитазоном был на 55% ниже, чем у пациенток, получавших плацебо⁶. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication – Оцен-

ка эффективности рамиприла и росиглитазона в снижении риска развития сахарного диабета): еще один препарат класса тиазолидиндионов росиглитазон на 62% эффективнее плацебо снижал риск развития СД у пациентов с нарушенной гликемией натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ)⁷. Еще более впечатляющие данные были получены R.A. DeFronzo и соавт. (2011), изучавшими влияние терапии пиоглитазоном на риск развития СД у лиц с НТГ, – риск развития СД 2 типа на фоне терапии пиоглитазоном был на 72% ниже, чем в группе плацебо-контроля⁸. «Таким образом, был окончательно подтвержден класс-специфический эффект глитазонов в профилактике СД 2 типа, – комментирует Алексей Вадимович. – Кроме того, были получены данные исследований, в которых глитазоны, в частности пиоглитазон, в комбинации с метформином более эффективно, чем монотерапия метформином, снижали не только уровень HbA1c, но и риск гипогликемии. Все это способствовало формированию мнения о том, что тиазолидиндионы – весьма перспективный класс препаратов не только в лечении сахарного диабета, но и в профилактике его развития у лиц с нарушением углеводного и липидного обмена». К середине 2000 г. стало ясно, что троглитазон (в силу особенностей химического строения) обладает выраженным гепатотоксическим



К. м. н. А.В. Зилов

действием, использование препарата в США было запрещено. Однако этот побочный эффект не свойственен двум другим препаратам класса – росиглитазону и пиоглитазону (оба зарегистрированы в Российской Федерации). Тем не менее эти два представителя глитазонов значительно различаются по тем плейотропным эффектам, которые они оказывают в отношении липидного спектра плазмы, сократимости сердечной мышцы, вазодилатации, артериального давления (АД), эндотелиальной функции и др. Так, было отмечено, что индекс атерогенности существенно ухудшается у пациентов, получающих росиглитазон, но значительно улучшается на фоне терапии пиоглитазоном. Данные метаанализа 42 рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась безопасность терапии росиглитазоном в сравнении с контрольной группой, получавшей другой сахароснижающий препарат или плацебо, дали основания говорить о повышенном риске развития инфаркта миокарда и смерти

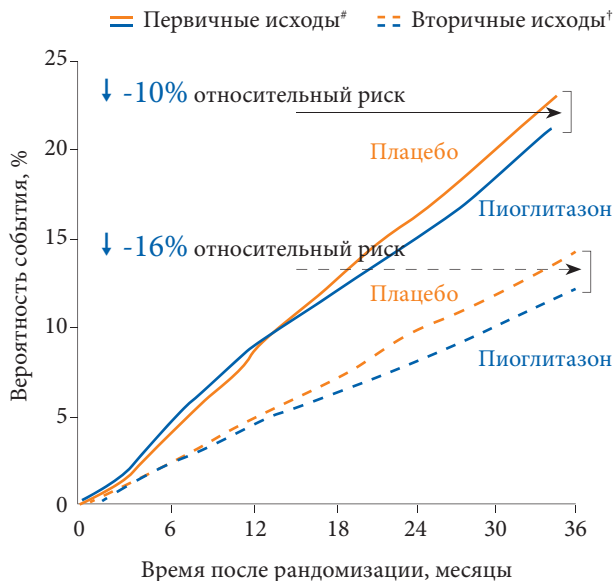
Эндокринология

⁵ Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L. et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 4. P. 1150–1156.

⁶ Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 9. P. 2796–2803.

⁷ DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9541. P. 1096–1105.

⁸ DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 12. P. 1104–1115.



* Смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, хирургическое вмешательство на коронарных артериях или артериях нижних конечностей, ампутация.

† Нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность.

Рис. 5. Влияние терапии пиоглилизонем на риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смерти (данные исследования PROactive)*

* Адаптировано по [10].

Результаты исследования PROactive показали, что пиоглилизон снижает риск развития макрососудистых осложнений и смертность среди больных СД 2 типа.

от сердечно-сосудистых событий на фоне приема росиглилизона⁹. Эта работа S.E. Nissen и K. Wolski (2007) побудила клиницистов обратиться к пиоглилизону, поскольку опубликованные в 2005 г. результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events – Проспективное клиническое исследование влияния пиоглилизона на риск макрососудистых осложнений) показали, что пиоглилизон снижает риск развития макрососудистых осложнений и смертность среди больных СД 2 типа¹⁰. В исследовании PROactive приняли участие 5238 больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в анамнезе, получавших до включения в исследование диетотерапию и сахароснижающую терапию другими препаратами. После рандомизации на две группы пациенты дополнительно к существующей терапии получали либо пиоглилизон (45 мг), либо плацебо. Первичной конечной точкой был комбинированный показатель смертности от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, хирургическое вмешательство на коронарных артериях или артериях нижних конечностей и ампутация. На фоне приема пиоглилизона в течение 3 лет наблюдалось снижение частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе с летальным исходом, на 10%. От-

мечено также снижение смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта (вторичная конечная точка) на 16% в сравнении с плацебо (рис. 5)¹⁰.

Подтверждение положительного влияния пиоглилизона на липидный обмен (в отличие от росиглилизона) можно найти в нескольких исследованиях. Так, в работе M. Bajaj и соавт. (2003) показано, что у пациентов с СД 2 типа через 16 недель терапии пиоглилизонем (45 мг) содержание жира в ткани печени, определявшееся методом магнитнорезонансной спектроскопии, снизилось с $19,6 \pm 3,6$ до $10,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,005$)¹¹. При сравнении «негликозных» эффектов росиглилизона и пиоглилизона было установлено, что пиоглилизон, в отличие от росиглилизона, способствует снижению уровня ТГ, повышению ХС-ЛПВП, а также демонстрирует снижение риска повторных острых инфарктов миокарда¹².

Еще одним важным преимуществом пиоглилизона по сравнению с большинством сахароснижающих препаратов (особенно для пациентов, страдающих нарушением функции почек) является его положительное влияние на микроальбуминурию. Так, в ходе исследования Quartet отношение альбумин/креатинин в моче снижалось на 19% в группе пациентов с СД 2 типа, получавших пиоглилизон, и на 1% в группе терапии метформином ($p = 0,002$)¹³.

⁹ Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 24. P. 2457–2471.

¹⁰ Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.

¹¹ Bajaj M., Suraamornkul S., Pratipanawatr T. et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 6. P. 1364–1370.

¹² Gerrits C.M., Bhattacharya M., Manthena S. et al. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2007. Vol. 16. № 10. P. 1065–1071.

¹³ Scherthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 12. P. 6068–6076.

¹⁴ Graham D.J., Ouellet-Helstrom R., McCurdy T.E. et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone // JAMA. 2010. Vol. 304. № 4. P. 411–418.



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

Далее А.В. Зилов более детально обрисовал профиль безопасности разрешенных к применению в России росиглитазона и пиоглитазона. К класс-специфическим побочным эффектам глитазонов докладчик отнес увеличение массы тела, задержку жидкости (отеки), риск развития/прогрессирования сердечной недостаточности, повышенный риск остеопоротических переломов. В настоящее время обсуждается вопрос правомерности ассоциирования терапии глитазонами с риском рака мочевого пузыря. К побочным эффектам, характерным исключительно для росиглитазона, но не для пиоглитазона (!), докладчик отнес неблагоприятное влияние на липидный обмен (повышение уровня ТГ, ХС-ЛПНП), риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых событий. Соответственно, пиоглитазон оказывает положительное влияние на липидный обмен (повышение ХС-ЛПВП, снижение ТГ, индекса атерогенности), имеет более высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности. Терапевтические преимущества пиоглитазона в отношении безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы

При выборе препарата класса тиазолидиндионов предпочтение следует отдавать пиоглитазону. Он оказывает положительное влияние на липидный обмен (повышение ХС-ЛПВП, снижение ТГ, индекса атерогенности), имеет более высокий профиль сердечно-сосудистой безопасности.

темы были показаны в ходе многоцентрового, наблюдательного, ретроспективного исследования сердечно-сосудистых нарушений на фоне использования глитазонов, проведенного D.J. Graham и соавт. (2010)¹⁴. Анализ медицинских карт 227 571 пациента с СД 2 типа в возрасте 65 лет и старше (средний возраст составил 74,4 года), получавших росиглитазон или пиоглитазон в течение 3 лет, подтвердил данные о том, что росиглитазон в сравнении с пиоглитазоном ассоциируется с повышенным риском острого инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 1,06), сердечной недостаточности (ОР 1,25), инсульта (ОР 1,27) и смерти (ОР 1,14)¹⁴. Таким образом, при назначении тиазолидиндиона А.В. Зилов рекомендовал тщательное обследова-

ние больного с целью исключения наличия хронической сердечной недостаточности, диабетической ретинопатии (в связи с риском макулярного отека), остеопороза (особенно у женщин в постменопаузе), наличия (в том числе в анамнезе) рака мочевого пузыря или гематурии неизвестной этиологии. У пожилых пациентов терапию необходимо начинать с минимальных доз. «При выборе препарата класса тиазолидиндионов предпочтение следует отдавать пиоглитазону, – подчеркнул А.В. Зилов. – Недавно появившийся отечественный препарат пиоглитазона Диаглитазон выпускается в таблетках по 15, 30 и 45 мг пиоглитазона, что позволяет оптимизировать схемы терапии в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента».

эндокринология

Оптимизация гликемического контроля: поиск компромиссов

Заведующий кафедрой эндокринологии Нижегородской государственной медицинской академии, д. м. н., профессор Л.Г. СТРОНГИН ознакомил слушателей с данными о применяющихся в практике эндокринологов Нижнего Новгорода и области схемах сахароснижающей терапии (данные были получены по итогам работы передвижного федерального диагностического центра «Диамобиль») (рис. 6). Сравнительный анализ видов сахароснижающей терапии и уровня гликемического контроля (рис. 7) позволяют проследить следующую тенденцию. В течение первых пяти лет с момента диагностирования

сахарного диабета удавалось поддерживать приемлемый контроль гликемии. При этом почти в 70% случаев применялась терапия метформином (42% в качестве монотерапии и 26% в составе комбинации с препаратом сульфонилмочевины), что соответствует действующим международным и российским рекомендациям. В период 5–8 лет от начала заболевания наблюдается резкое ухудшение гликемического контроля. Анализ применяющихся у пациентов со «стажем» диабета 5–8 лет схем терапии показывает, что 5% пациентов вообще не получают медикаментозной терапии. Кроме того, 28% пациентов с продолжи-



Профессор Л.Г. Стронгин

тельностью СД 6 лет продолжают получать монотерапию метформином – по мнению Леонида Григорьевича, это слишком большой процент. Таким образом, ухудшение контроля заболевания в пери-

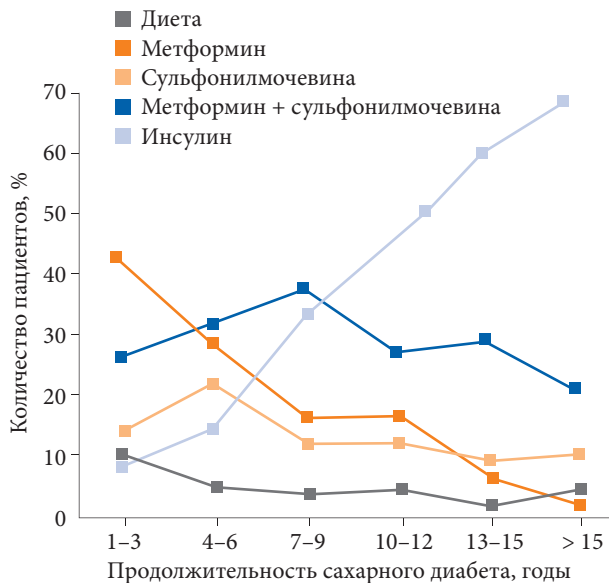


Рис. 6. Изменение структуры сахароснижающей терапии в зависимости от длительности СД 2 типа

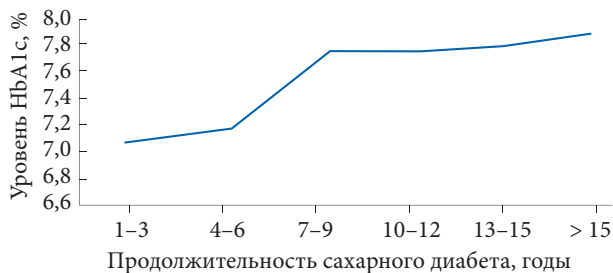


Рис. 7. Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от длительности СД 2 типа

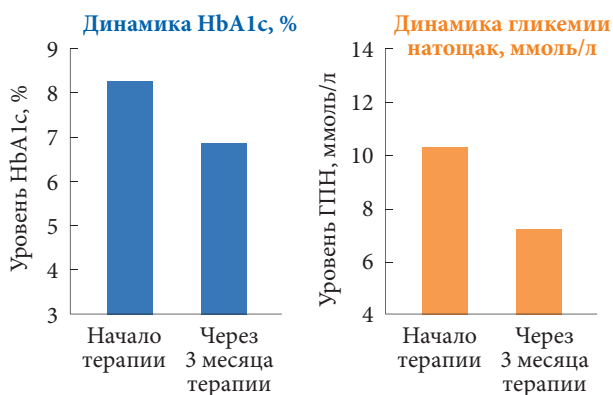


Рис. 8. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) на фоне терапии Глимекомбом в течение 3 месяцев

од 5–6 лет от его начала обусловлено тем, что, по всей видимости, не была своевременно проведена интенсификация терапии. Профессор Л.Г. Стронгин считает, что следует преодолевать клиническую инертность и смело менять схему терапии. В качестве современного препарата выбора профессор Л.Г. Стронгин представил участника симпозиума новый оригинальный препарат Глимекомб (единственная на рынке фиксированная комбинация метформина 500 мг и гликлазида 40 мг). Специалистам уже известны фиксированные комбинации метформина с глибенкламидом, доказавшие свою эффективность и удобство применения (два активных вещества в одной таблетке). Особо докладчик подчеркнул достоинства гликлазида как препарата сульфонилмочевины II поколения. «Сохраняя свойственный производным сульфонилмочевины высокий сахароснижающий эффект, гликлазид лишен такой класс-специфической характеристики, как риск развития гипогликемий, в том числе при нефропатии, – уточняет профессор Л.Г. Стронгин. – Кроме того, гликлазид характеризуется бета-клеточной протективностью и бета-клеточной селективностью, а также антиоксидантными свойствами». Невысокая доза метформина, содержащаяся в составе Глимекомба, обеспечивает низкий риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Препарат принимают 1–2 раза в день во время еды, дозу титруют не чаще, чем 1 таблетка в неделю. Эффективность Глимекомба изучалась в нескольких клинических исследованиях, проводившихся на территории Российской Федерации. Их положительные результаты позволили экспертам Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) рекомендовать широкое внедрение препарата Глимекомб в клиническую практику (информационное письмо

РАЭ было опубликовано в журнале «Сахарный диабет». 2011. № 4). Далее профессор Л.Г. Стронгин рассказал о собственном опыте применения фиксированной комбинации метформина и гликлазида в лечении больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем. Эффективность и безопасность терапии Глимекомбом изучались в рамках открытого, нерандомизированного, неконтролируемого исследования («до и после») со сроком наблюдения 3 месяца. Перед началом исследования все пациенты прошли курс терапевтического обучения, а также были снабжены глюкометрами и тест-полосками для проведения самоконтроля. Врачебный контроль осуществлялся в рамках визитов: начального, через 2 недели, через 1, 2 и 3 месяца терапии. Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз «сахарный диабет 2 типа», уровень HbA1c 7–10% на фоне предшествовавшей пероральной сахароснижающей терапии или HbA1c > 7,5% у ранее не получавших сахароснижающих препаратов. Применялись следующие критерии исключения: наличие показаний к инсулинотерапии, противопоказаний к применению метформина или его непереносимость, предшествующее лечение инсулином или комбинацией более двух сахароснижающих препаратов, неverified диагноз СД 2 типа. В исследовании приняли участие 23 пациента (18 женщин, 5 мужчин), средний возраст которых составил $62,6 \pm 5,73$ года, страдающих ожирением 1-й степени, с длительностью диабета в среднем 3,5 года и средним уровнем HbA1c 8,2%. До включения в исследование 4 участника (17%) не получали сахароснижающую терапию, 8 пациентов (34%) принимали метформин, 4 (17%) – сульфонилмочевину и 7 (30,4%) – комбинацию метформина и сульфонилмочевины. По окончании 3-месячной тера-



Симпозиум компании «АКРИХИН» «Индивидуализация врачебной тактики в терапевтическом алгоритме сахарного диабета 2 типа»

пии Глимекомбом уровень HbA1c в среднем снизился на 1,3%, а уровень глюкозы плазмы натощак – до 7,4 ммоль/л (рис. 8). «На фоне терапии Глимекомбом у 21 из 23 пациентов (91,3%) удалось достичь улучшения гликемического контроля, у 16 пациентов (69,6%) – индивидуального целевого уровня HbA1c. Самый высокий результат – среднее снижение уровня HbA1c на 31,3% – наблюдался у пациентов, ранее не получавших антидиабетической терапии. Самые низкие результаты – снижение уровня HbA1c в среднем на 9,8% – отмечались у пациентов, ранее леченных комбинацией “метформин + сульфонилмочевина”, причем у 2 из 7 пациентов не отмечено улучшения гликемического контроля (оба ранее получали комбинацию “метформин + глибенкламид”). На старте исследования пациенты принимали в среднем 2 таблетки

Глимекомба в сутки, через месяц большинству доза была увеличена и 79,3% участников исследования принимали 3 таблетки в сутки, а 26,1% – 4–5 таблеток. Спустя 3 месяца терапии суточная доза препарата составила в среднем 3 таблетки в день. На фоне терапии Глимекомбом было отмечено незначительное статистическое недостоверное снижение индекса массы тела (ИМТ), что в целом свидетельствует о метаболической нейтральности Глимекомба. У одной больной отмечался специфичный для метформина желудочно-кишечный дискомфорт, не потребовавший отмены препарата. В период наблюдения ни у одного из пациентов не наблюдались симптоматические гипогликемии, однако при анализе дневников самоконтроля у 6 пациентов были зарегистрированы гипогликемические эпизоды (уровень гликемии < 3,9 ммоль/л).

Данные биохимического анализа крови не продемонстрировали динамики показателей липидного обмена, почечных и печеночных функций.

Таким образом, основываясь на собственном клиническом опыте, профессор Л.Г. Стронгин рекомендовал применять Глимекомб в следующих случаях:

- ✓ для интенсификации терапии у пациентов, не достигающих компенсации СД
 - на монотерапии метформинном,
 - на монотерапии препаратами сульфонилмочевины;
- ✓ для интенсификации терапии в составе комбинации из трех и более сахароснижающих препаратов;
- ✓ для инициации терапии у пациентов при уровне HbA1c > 7,5% и при отсутствии показаний к неотложной инсулинотерапии.



Профессор М.В. Шестакова

Подводя итоги, председатель симпозиума, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н., член-

Заключение

корреспондент РАМН, профессор М.В. ШЕСТАКОВА отметила, что практикующим врачам следует смелее внедрять в свою клиническую практику современные препараты. Особо Марина Владимировна подчеркнула доступность препаратов производства отечественной компании «АКРИХИН» для российских врачей и пациентов. В отношении препарата Глимекомб профессор М.В. Шестакова выразила надежду, что компания-производитель со временем расширит линейку дозировок за счет увеличения дозы метформина, что позволит

врачу варьировать лечебную тактику и в конечном счете будет способствовать более широкому применению препарата.

Что касается перспектив клинического применения тиазолидиндионов, профессор М.В. Шестакова напомнила участникам, что глитазоны вошли в последние отечественные рекомендации (Консенсус РАЭ, 2011). Негативный «шлейф», который получили препараты этой группы после блестящего старта, следует ассоциировать исключительно с росиглитазоном. В отличие от него пиоглитазон обладает более высоким профилем безопасности. «Именно в нашей компетенции открыть дорогу препаратам для профилактики сахарного диабета 2 типа. Если мы возьмем на себя немного больше ответственности, чем сейчас, нам удастся спасти гораздо больше людей от негативных последствий диабета. Уверена, это возможно», – сказала профессор М.В. Шестакова. 🌐

Глитазоны вошли в последние отечественные рекомендации (Консенсус РАЭ, 2011). Негативный «шлейф», который получили препараты этой группы после блестящего старта, следует ассоциировать исключительно с росиглитазоном.

Эндокринология