

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

11
2015

эндокринология

АСТРАЗЕНЕКА: МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ
В ДИАБЕТОЛОГИИ И КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИИ

С П Е Ц Ы П У С К



Эндокринология Северо-Запада России – 2015



**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ,
предлагаем вам принять участие в работе конгресса!**

Организаторы

РОО «Профессиональная медицинская ассоциация эндокринологов Санкт-Петербурга»

Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

Комитет по здравоохранению правительства Ленинградской области

Дата проведения – 18–20 июня 2015 года

Место проведения – гостиница ParkInn by Radisson Пулковская, площадь Победы, д. 1 (ст. м. «Московская»)

Планируется обсуждение следующих вопросов:

1. Сахарный диабет и его осложнения.
2. Заболевания щитовидной и околощитовидных желез.
3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной области.
4. Ожирение.
5. Остеопороз.
6. Заболевания надпочечников.
7. Заболевания половых желез.
8. Патология эндокринных желез при соматических заболеваниях, воздействии профессиональных факторов.
9. Хирургические аспекты эндокринных заболеваний.
10. Организация эндокринологической помощи населению.

К участию в конгрессе приглашаются эндокринологи, врачи общей практики, терапевты, кардиологи, хирурги и др.

В рамках конгресса состоится выставка современных образцов медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Форма участия:

1. Устное сообщение.
Продолжительность сообщения до 15 минут. Уведомление о включении устного доклада в работу конференций оргкомитет вышлет Вам в период с 10 мая по 20 мая 2013 года.
2. Публикация тезисов (ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО).
Тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше). Объем не должен превышать одной страницы текста (формат А4). Межстрочный интервал – одинарный, шрифт Times New Roman, размер 12 кегль. Язык тезисов – русский. Рекомендуемая структура тезисов: цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы.

Порядок оформления тезисов

На первой строке помещается название тезисов заглавными буквами, на второй строке – прописными буквами инициалы и фамилии авторов, ниже – организация, город. Тезисы необходимо отправить по электронной почте: it-med@inbox.ru и/или info@baltika21.ru вложенным файлом с пометкой «Тезисы для „Эндокринология Северо-Запада России – 2015“». Вместе с тезисами должна быть предоставлена информация об одном из авторов, с которым оргкомитет может поддерживать контакт. Тезисы будут опубликованы в специальном сборнике.

Срок подачи тезисов до 17 апреля 2015 г.

Условия участия в конференции

Регистрационный взнос составляет **1700 рублей** (НДС не облагается).

Регистрационная форма на сайте www.baltika21.ru

Взнос дает право на получение материалов конгресса, одного сборника тезисов, фирменной сумки, именного бейджа, сертификата участника, питания во время работы конгресса, компакт-диска с фотографиями работы конгресса. Получение вышеуказанных материалов конгресса для членов Ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга не требует оплаты регистрационного взноса

Технический комитет ООО «Ком-Форум», тел. +7 (812) 310-11-97

Эффективная
фармакотерапия. 11/2015.
Эндокринология.
Спецвыпуск «„АстраЗенекa“:
мировые стандарты
лечения в диабетологии
и кардиоэндокринологии»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

- Искра РЕЙЧ: «Я люблю свою работу и наслаждаюсь ею во всех ее проявлениях» 4
Сахарный диабет – пандемия XXI века: время объединять усилия 6

Клиническая эффективность

- Ю.Ш. ХАЛИМОВ, А.А. ЕФИМОВА
Новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина
и метформина модифицированного высвобождения Комбоглиз Пролонг®
и новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа 10
- А.М. МКРТУМЯН, Л.В. ЕГШАТЯН
Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа.
Дапаглифлозин: результаты клинических исследований 17

Обзор

- Ж.Д. КОБАЛАВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ
Терапия статинами и риск развития сахарного диабета 26

Лекции для врачей

- Е.В. БИРЮКОВА, Т.Р. ЯКУБОВА
Баета: вчера, сегодня, завтра 34
- О.В. АВЕРКОВ, Е.Е. ТЮЛЬКИНА, Е.П. ПАВЛИКОВА
Двойная антитромбоцитарная терапия острого коронарного синдрома:
что применимо у пациентов с сахарным диабетом 42

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 11. Endocrinology.
Special Issue 'AstraZeneca:
Global Therapeutic
Standards in Diabetology
and Cardioendocrinology'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Iskra REIC: 'I Love My Job and Enjoy Every Aspect of It' 4
Diabetes Mellitus – a Pandemic of the XXI Century: Time to Join Forces 6

Clinical Efficacy

- Yu.Sh. KHALIMOV, A.A. YEFIMOVA
A Novel Fixed Dose Combination of DPP-4 Inhibitor Saxagliptin
and Metformin HCl Extended-Release in Kombiglyze Prolong®:
New Opportunities in Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus 10
A.M. MKRTUMYAN, L.V. YEGSHATYAN
A Novel Non-Insulin Dependent Approach to Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus.
Dapagliflozin: Results of Clinical Trials 17

Review

- Zh.D. KOBALAVA, S.V. VILLEVALDE
Therapy with Statins and Risk of Diabetes Mellitus Development 26

Clinical Lectures

- Ye.V. BIRYUKOVA, T.R. YAKUBOVA
Byetta: Yesterday, Today, Tomorrow 34
O.V. AVERKOV, Ye.Ye. TYULKINA, Ye.P. PAVLIKOVA
Dual Antiplatelet Therapy of Acute Coronary Syndrome:
What is Applicable in Patients with Diabetes Mellitus 42

От редакции

Уважаемые читатели!

Перед вами специальный выпуск журнала «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология», посвященный мировым стандартам лечения в диабетологии и кардиологии.

Как известно, пациенты с сахарным диабетом 2 типа относятся к категории сложных пациентов и нуждаются как в контроле уровня глюкозы крови, так и в профилактике и лечении множества сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых осложнений.

Кардиологи и терапевты часто выявляют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сахарный диабет 2 типа, а эндокринологи отмечают высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

То, что сахарный диабет 2 типа может стать предшественником развития сердечно-сосудистых заболеваний, сегодня считается доказанным фактом. Сахарный диабет 2 типа может способствовать раннему прогрессированию атеросклероза.

Атеросклероз в отсутствие адекватного лечения может значительно повышать риск развития артериальной гипертензии, а также ишемической болезни сердца и инсультов. Именно поэтому наличие в анамнезе сахарного диабета, прежде всего 2 типа, служит поводом для проведения дополнительных мероприятий по снижению сердечно-сосудистого риска.

В свою очередь артериальная гипертензия относится к факторам риска развития многих серьезных осложнений сахарного диабета 2 типа и ухудшения его течения, включая диабетическую ретинопатию, нефропатию, микро- и макроангиопатию.

Создание препаратов с инновационным механизмом действия в целях усовершенствования подхода к лечению сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний – одна из важнейших задач компании «АстраЗенека».

Об инновационных продуктах компании – препаратах Комбоглиз Пролонг, Онглиза, Баета, Форсига, предназначенных для лучшего управления сахарным диабетом 2 типа, а также о кардиологических препаратах компании – Брилинта и Крестор, призванных снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить прогноз, читайте на страницах спецвыпуска.



Искра РЕЙЧ: «Я люблю свою работу и наслаждаюсь ею во всех ее проявлениях»



Об особенностях российского фармацевтического рынка, достижениях компании «АстраЗенека» за последний год, о новых продуктах, которые находятся в стадии разработки или готовятся к выпуску на фармацевтический рынок, рассказывает генеральный директор компании «АстраЗенека Россия» Искра РЕЙЧ.

– **Госпожа Рейч, Вы недавно возглавили российское представительство компании «АстраЗенека». Были ли у Вас сомнения в принятии этого решения?**

– Думаю, каждый человек серьезно взвешивает все «за» и «против», принимая значимое решение относительно дальнейшей карьеры. Я не исключение. Но вызовы и возможности, связанные с руководством сильной командой компании «АстраЗенека» на очень динамичном и важном рынке, стали для меня приоритетными. Я чувствую гордость и высокую ответственность в новой роли. И я сделаю все, что в моих силах, чтобы способствовать успеху нашей компании.

– **Вы долгое время работали за пределами России. Насколько быстро прошла Ваша интеграция в российскую действительность? Каковы особенности российского фармацевтического рынка?**

– Не могу не согласиться с тем, что российский рынок довольно специфичен. Это связано с целым рядом причин, среди которых сама модель фармацевтического рынка, а также модель управления системой здравоохранения. Несмотря на то что это очень сложный рынок, высокий уровень неудовлетворенных медицинских потребностей открывает широкие перспективы для инновационных фармацевтических компаний, которые обеспечивают доступ российских пациентов к новым и эффективным методам лечения,

что позволяет улучшить их здоровье и качество жизни.

– **Изменилась ли в связи с Вашим приходом стратегия компании в России, и каковы были первые тактические решения?**

– Нет, не изменилась. Нашим стратегическим ориентиром остается стремление привносить инновации на благо российских пациентов. Компания «АстраЗенека Россия» осуществляет деятельность в рамках единой глобальной стратегии, принятой два года назад. Наши стратегические ориентиры – это стремление совершить научный прорыв в лечении тех заболеваний, для которых сейчас не существует полноценных возможностей терапии, а также усиление роста компании за счет фокуса на трех ключевых терапевтических областях: кардиология и сахарный диабет, респираторные, воспалительные и аутоиммунные заболевания, онкология. Немаловажным фактором успеха является создание комфортной рабочей атмосферы в коллективе, поэтому обеспечение отличных условий работы – это наш третий ориентир. Реализация новой стратегии уже дала положительные результаты.

– **Какие достижения компании за последний год Вы могли бы отметить?**

– В 2014 г. компания «АстраЗенека» смогла представить мировому обществу перспективные инно-

вационные разработки в области лечения рака легкого, рака яичников, тяжелой бронхиальной астмы. Партнерство с компаниями Almirall и BMS способствовало укреплению позиций компании в области респираторных заболеваний и сахарного диабета. Высокий научный потенциал является основой оптимизма в отношении развития компании «АстраЗенека» как крупнейшего игрока сегмента инновационных специализированных лекарственных средств. Таким образом, у нас есть все для развития в качестве независимой компании: научно-исследовательские разработки, перспективный портфель и сильная сфокусированная стратегия. Эти факторы стали определяющими в одном из серьезнейших испытаний прошлого года и позволили убедить инвесторов в неперспективности предложения компании «Пфайзер», предпринимавшей попытки поглощения компании «АстраЗенека».

Результаты работы и рост компании в 2014 г. являются прямым следствием успешности научно-исследовательской работы, а также изменения подхода к организации бизнеса. Впервые за три года компания «АстраЗенека» на глобальном уровне показала стабильную положительную динамику роста, превысившую ожидания финансовых аналитиков. В России «АстраЗенека» стала одной из самых быстро развивающихся компаний на фармацевтическом рынке.



Актуальное интервью

– Каковы успехи компании в локализации производства в России?

– Мы постоянно работаем над тем, чтобы сделать наши препараты более доступными для пациентов. В конце 2013 г. мы расширили сотрудничество с российскими производителями в области вторичной упаковки важнейших препаратов компании.

Кроме того, мы приняли решение об ускорении ввода в эксплуатацию участка по производству полного цикла твердых лекарственных форм на нашем заводе, который строится в Калужской области. В связи с этим планируем запустить упаковочные мощности в конце 2015 г. – начале 2016 г., а производство по полному циклу – в конце 2016 г. – начале 2017 г.

– «АстраЗенека» позиционирует себя как исследовательская компания. Как устроен процесс разработки лекарств? Какие новые продукты находятся в стадии разработки или готовятся к выпуску на фармрынок?

– Как я уже говорила, согласно стратегии нашей компании все инвестиции в научно-исследовательскую работу сфокусированы на трех главных терапевтических областях: кардиология и сахарный диабет, респираторные, воспалительные и аутоиммунные заболевания, онкология – для того, чтобы в полной мере реализовать потенциал портфеля наших препаратов.

Научно-исследовательская стратегия в области сахарного диабета направлена на изменение парадигмы лечения в сторону раннего использования комбинированной терапии, чтобы как можно раньше достигнуть целей терапии и по возможности отсрочить прогрессирование заболевания. В начале 2015 г. «АстраЗенека» планирует подать заявку на регистрацию фиксированных комбинаций саксаглиптина и дапаглифлозина в США и ЕС. Наш многообещающий препарат Форсига (дапаглифлозин) находится в фазе III исследований в области диабета 1 типа.

– Недавно в России прошла презентация нового препарата для лечения сахарного диабета – дапаглифлозина (Форсига). Судя по отзывам, препарат имеет уникальный механизм действия и отличается от всего существующего арсенала антидиабетических препаратов. Какие, по Вашему мнению, перспективы данного препарата в мире и России в частности?

– Создание препаратов с инновационным механизмом действия для усовершенствования подхода к лечению различных заболеваний – одна из важнейших задач, которую компания ставит перед собой. Дапаглифлозин – действительно первый препарат нового класса ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа, зарегистрированный в России. У препарата уникальный, независимый от функции бета-клеток механизм действия, который позволяет длительно удерживать гликемический контроль с благоприятным профилем безопасности и переносимости и дополнительным преимуществом в виде стабильного снижения массы тела. В Европе и США препарат применяется уже на протяжении полутора лет, и мы очень рады, что он наконец стал доступен российским пациентам.

Мы гордимся наличием такого инновационного препарата в нашем диабетическом портфеле и его выводом на российский фармацевтический рынок. Огромная доказательная база и данные клинических исследований позволяют быть уверенными в его ценности для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Если говорить о перспективах в целом, мы надеемся, что появление дапаглифлозина поможет врачам решить ряд сложных вопросов в управлении сахарным диабетом 2 типа, в том числе замедлить прогрессирование симптомов заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

– Все ли из ассортимента портфеля продукции компании «АстраЗенека» является оригинальными разработками? Как Вы определя-

ете, какие препараты будете сами разрабатывать, а какие – в партнерстве?

– Да, все препараты компании оригинальные: разработка и производство именно инновационных рецептурных препаратов является стратегическим решением компании на глобальном уровне. Разработка препаратов в области неудовлетворенных медицинских потребностей – один из ключевых приоритетов компании. Мы постоянно анализируем рынок научных разработок и принимаем решение о сотрудничестве с другой компанией, являющейся лидером в соответствующем терапевтическом направлении или осуществляющей близкие нам исследования, если понимаем целесообразность такого партнерства.

– Госпожа Рейч, трудно удержаться и не задать Вам личный вопрос, не вполне традиционный для специализированного издания. Вы хорошо владеете русским языком, сделали успешную карьеру в фармацевтическом бизнесе. Откуда Ваши корни? Имели ли Ваши родители отношение к медицине?

– По образованию я хирург-стоматолог. Мои родители работают в области экономики. Мой отец – профессор Университета экономики. Мое решение заниматься медициной было для них довольно неординарным. И сейчас, проработав 14 лет в фармацевтике и получив возможность управления фармацевтическим бизнесом, я приблизилась к сфере деятельности моих родителей.

Что касается изучения нового языка, я всегда высоко оценивала возможности, которые открывает этот опыт. Я по-настоящему наслаждаюсь возможностью разговаривать с сотрудниками на их языке. Это обеспечивает принципиально другой уровень взаимодействия.

– Вы потрясающе работоспособны. Как Вы восстанавливаете свои силы?

– Я люблю свою работу и наслаждаюсь ею во всех ее проявлениях. И это мой личный жизненный баланс. ❀

Эндокринология



Сахарный диабет – пандемия XXI века: время объединять усилия

В конце февраля в Москве под лозунгом «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» состоялся VII Всероссийский диабетологический конгресс. В нем приняли участие свыше 1000 врачей разных специальностей: эндокринологи, кардиологи, нефрологи, терапевты, врачи общей практики, хирурги и педиатры. Конгресс является крупным международным форумом, организованным при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» и Российской ассоциации эндокринологов.

Основной темой научной программы последнего конгресса стали проблемы многофакторного подхода к ведению пациентов с сахарным диабетом (СД), рассмотренные с позиций доказательной медицины. Темы докладов были посвящены наиболее актуальным вопросам современной диабетологии.

В день открытия, 24 февраля, состоялась конференция «От истоков эндокринологии к достижениям XXI века», посвященная юбилеям общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и журнала «Проблемы эндокринологии». Темы выступлений 25 февраля касались современных подходов к терапии СД 1 и 2 типов у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Под председательством главного секретаря Российской ассоциации эндокринологов, члена-корреспондента РАН, профессора М.В. Шестаковой 26 февраля состоялся научный симпозиум при поддержке компании «АстраЗенека» «Три повода для серьезного разговора о сахарном диабете 2 типа». В рамках симпозиума три блестящих лектора –

профессор А.С. Аметов, профессор Н.А. Петунина и профессор А.М. Мкртумян четко обозначили нерешенные проблемы терапии пациентов с СД 2 типа, современные возможности эффективного контроля гликемии и вопросы безопасности фармакотерапии данного заболевания.

Профессор А.С. Аметов отметил значимость многофакторного подхода к управлению СД 2 типа, подчеркнув, что СД 2 типа – это прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом. Именно поэтому, по мнению эксперта, крайне важно открывать и внедрять в клиническую практику новые классы сахароснижающих препаратов, например ингибиторы SGLT2 с абсолютно уникальным инсулиннезависимым механизмом действия, позволяющим воздействовать на недавно обнаруженное нарушение при СД 2 типа – повышенную реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, играющую важную роль в поддержании гипергликемии.

27 февраля состоялась пленарная лекция доктора Т. Бенке, ведущего специалиста диабетологического центра города Нойвид (Германия), на тему «Перспективы применения ингибиторов SGLT2: от первые выявленного СД 2 типа до ин-

сулинотерапии». Доктор Т. Бенке поделился своим колоссальным опытом применения дапаглифлозина. Он провел параллель между данными клинических исследований и собственным опытом применения дапаглифлозина, подчеркнув доказанную эффективность и безопасность препаратов группы ингибиторов SGLT2.

Кроме того, в течение трех дней на стенде компании «АстраЗенека» работал интерактивный лекторий. Подобный формат предоставления научной информации был использован впервые в истории конгресса. Особенность такого формата в том, что участники конгресса получили уникальную возможность находиться с лектором в непосредственной близости, что располагало к оживленной дискуссии, в ходе которой эндокринологи смогли получить ответы на все интересующие вопросы, связанные с современными подходами к управлению СД. В рамках лектория прозвучали доклады ведущих экспертов в диабетологии профессоров А.С. Аметова, А.М. Мкртумяна, Т.Ю. Демидовой, Е.Н. Бирюковой, И.В. Мисниковой и др. Всего было прочитано 24 лекции. Конгресс, объединивший на четыре дня врачей из разных уголков России, ведущих российских и зарубежных экспертов, подтвердил высокий интерес к проблеме СД в нашей стране. Только объединив усилия, можно управлять этим заболеванием, давая миллионам пациентов надежду на счастливую жизнь с диабетом и уверенность в собственном будущем.

Тексты наиболее интересных выступлений, прозвучавших на конгрессе, размещены на сайте Интернист (<http://internist.ru/events/>).

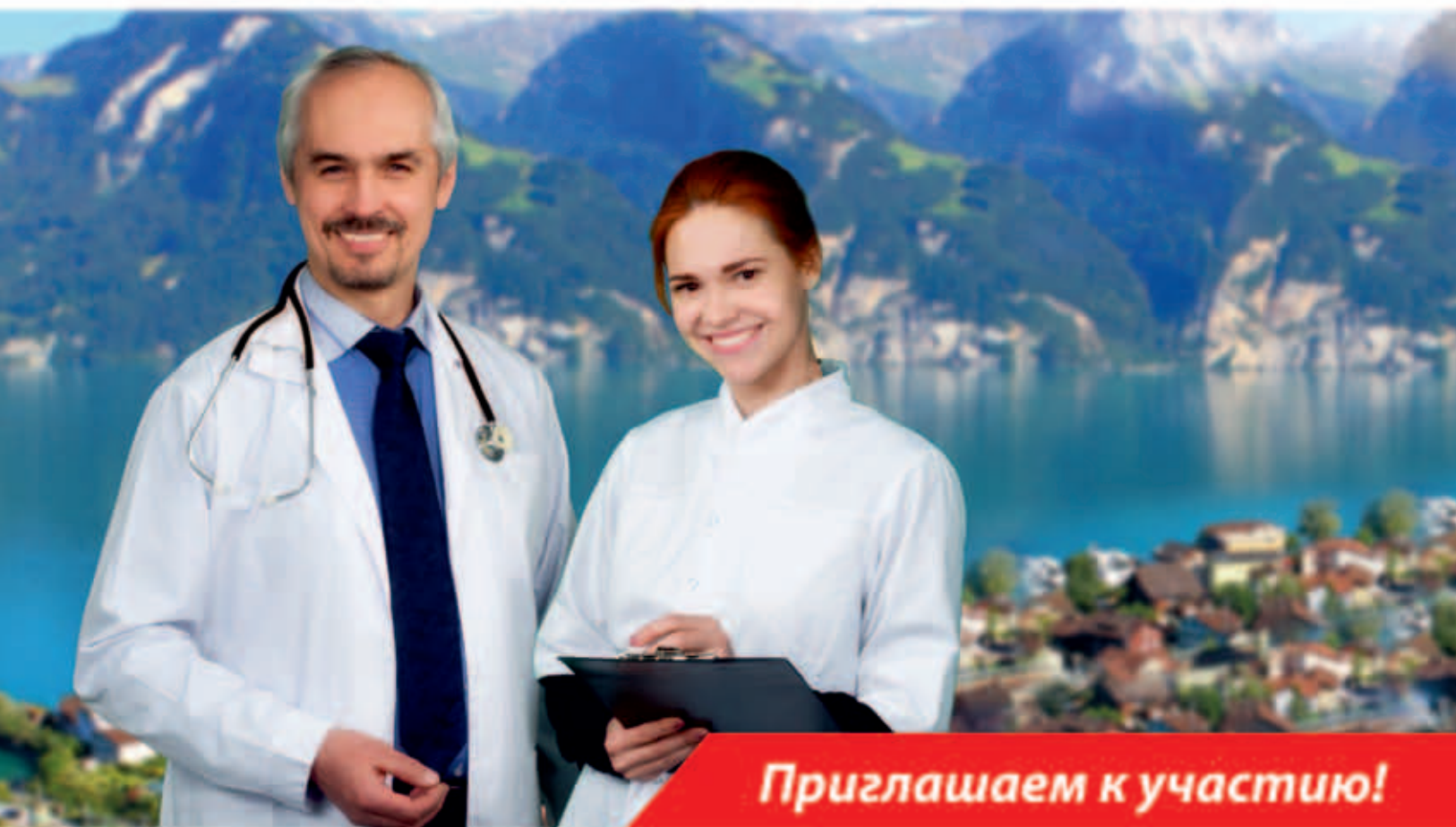
Источник: пресс-релиз компании «АстраЗенека»

21-22 мая 2015

г. Ульяновск, Ленинский мемориал

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ



Приглашаем к участию!

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ
- ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ТУРИЗМ
- САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ

+7 (846) 270-94-50
optimaexpo@mail.ru

www.optimaexpo.ru


ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ
ОПТИМА ЭКСПО

«АстраЗенека»: история компании

«АстраЗенека» – глобальная биофармацевтическая компания, нацеленная на обеспечение доступа пациентов к высокоэффективным препаратам. В основе деятельности компании «АстраЗенека» лежат инновации в научно-исследовательской сфере на благо пациентов. «АстраЗенека» входит в пятерку ведущих фармацевтических компаний мира.

Компания «АстраЗенека» была образована 6 апреля 1999 г. в результате слияния шведской компании Astra AB («Астра») и британской компании Zeneca Group PLC («Зенека»).

Международная фармацевтическая группа «Астра» возникла в шведском городе Седерталье в 1913 г. История компании «Зенека» началась в 1926 г. Тогда в Великобритании была основана компания «Империл Кемикал Индастрис PLC» (Imperial Chemical Industries – ICI). Это были компании с прочной научно-исследовательской базой и схожим взглядом на развитие фармацевтической отрасли. Их слияние было направлено на улучшение позиций объединенной компании «АстраЗенека» в долгосрочной перспективе и обеспечение высоких показателей акционерной стоимости компании. Обе компании прошли динамичный путь развития, отмеченный созданием жизненно необходимых препаратов в области кардиологии, анестезии, пульмонологии, онкологии и гастроэнтерологии. Среди них Нолвадекс, ставший золотым стандартом гормональной терапии рака молочной железы, Беталок® для лечения артериальной гипертонии и стенокардии, Пульмикорт® для лечения бронхиальной астмы, Лосек® для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастроэзофагеального рефлюкса.

За разработку бета-адреноблокатора Индерал и других препаратов Джеймс Блэк, сотрудник научно-исследовательского центра в Олдер Парк компании ICI, в 1988 г. получил Нобелевскую премию. Всего за историю своей деятельности «АстраЗенека» сотрудничала с восемью нобелевскими лауреатами.

InfoNOVA – оптимальный формат получения информации от компании «АстраЗенека»

Современный врач работает в условиях стремительного изменения и обновления данных как в сфере законодательства, так и в области терапевтических возможностей, связанных с появлением или утратой актуальности не только отдельных препаратов, но и целых их классов. Для повышения качества диагностики и лечения врачу важно иметь оперативный доступ к полезной медицинской и научной информации. Современные технологии обеспечивают разнообразие каналов ее получения и позволяют значительно сократить временные затраты на поиски.

Отвечая потребностям врачебного сообщества, компания «АстраЗенека» с 2012 г. внедряет новые форматы взаимодействия с докторами – телефонный контактный центр, команды сервисных представителей, цифровые каналы коммуникации.

Основная задача телефонного контактного центра – оперативное и бесплатное предоставление врачам актуальной и полезной медицинской информации о проблемах лечения и диагностики заболеваний, препаратах компании, новостях здравоохранения, наличии препаратов в аптеках посредством телефонной линии. Телефонный контактный центр востребован специалистами здравоохранения и независимо от места работы врачей предоставляет им равные возможности в доступе к медицинским знаниям, новостям и образовательным программам как посредством общения с сотрудниками контактного центра, так и с помощью материалов, направляемых врачам после звонка. В то же время, работая уже более чем с 15 000 врачей по всей России, телефонный контактный центр предоставляет полезную информацию через данный канал докторам крупных городов и мегаполисов. Воспользоваться такой услугой можно, позвонив на бесплатный (в том числе для мобильных телефонов) номер 8 (800) 220 20 14 или отправив запрос с контактными данными на адрес az-innova@te-ex.ru. Еще один эффективный, динамично развивающийся способ работы с врачами – команда сервисных представителей. Сервисный представитель посещает работников здравоохранения с целью

В 1993 г. от компании ICI отделились три структурных подразделения (фармацевтика, агрохимия и специализированная химия), образовавшие компанию «Зенека» (Zeneca), которая впоследствии стала частью объединенной компании «АстраЗенека». Новая компания продолжила развивать научно-исследовательское направление. В 2007 г. «АстраЗенека» стала владельцем одной из ведущих в мире биотехнологических компаний – MedImmune.

В 2012 г. компания «АстраЗенека» вышла на новый этап развития с принятием обновленной стратегии, согласно которой еще больше внимания уделяет научно-исследовательской работе для улучшения здоровья и качества жизни пациентов в наиболее перспективных терапевтических областях. Речь идет об онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, а также нарушении обмена веществ. Научно-исследовательскую деятельность компания осуществляет на трех континентах. Инвестиции в R&D превышают 4 млрд долларов ежегодно.

Расширение возможностей лечения сахарного диабета является одним из приоритетных направлений деятельности компании «АстраЗенека». В начале 2014 г. компания завершила приобретение полной доли «Бристол-Майерс Сквибб» в альянсе компаний в области сахарного диабета. В результате «АстраЗенека» значительно упрочила позиции в этой терапевтической области и приняла на себя долгосрочные обязательства по отношению к пациентам с сахарным диабетом. На сегодняшний день в области нарушения обмена веществ компания «АстраЗенека» обладает портфелем инновационных рецептурных препаратов, включающих новые неинсулиновые противодиабетические лекарственные средства. «АстраЗенека» обладает исключительными международными правами на препараты в трех новых и, по оценкам профессионального сообщества, наиболее перспективных классах неинсулиновых противодиабетических лекарственных средств: ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов GLP-1 и ингибиторы DPP-4.

предоставления им сервиса, необходимого для профессиональной деятельности. В его задачи не входит подробное обсуждение информации о препаратах и/или заболеваниях. Во время встречи он использует практические, подготовленные в соответствии с национальными и международными рекомендациями (а также в сотрудничестве с российскими обществами) памятки, дневники, рекомендации и шкалы, видеовыступления ведущих специалистов и др. Эти материалы могут быть использованы в ежедневных процессах лечения и диагностики. Работая уже более чем с 19 000 врачей, команда сервисных представителей получила их признание и высокую оценку за короткие, но содержательные и насыщенные практическими материалами встречи. Кроме того, более года сервисные представители проводят интерактивные мероприятия, в рамках которых проходит обсуждение с докторами подходов к использованию диагностических инструментов на практике. Наряду с этим компания «АстраЗенека» активно использует цифровые технологии для повышения эффективности и доступности коммуникации с врачами. Все представители используют электронную презентационную платформу (iPad), с помощью которой демонстрируют интерактивные информационные материалы. При этом применяются инновационные технологии визуализации для улучшения доступности и наглядности информации: 3D, голография, анимация, дополненная и виртуальная реальность. Интерактивные элементы позволяют врачу принимать активное участие в беседе. Все активнее используются web-инструменты (сайты, интернет-трансляции, онлайн-коммуникация) и мобильные приложения, что позволяет создавать интегрированную информационную среду для врачей. Трансформация традиционной одноканальной модели взаимодействия с медицинским сообществом в мультимедийную дает неоспоримые плюсы. Врач получает доступ к научным и практическим данным через различные форматы и каналы, а скорость и разнообразие получения данных возрастают во много раз. Это призвано повышать эффективность диагностического и лечебного процессов и приносить пользу пациентам.



AstraZeneca

www.astrazeneca.ru

«АстраЗенека» - одна из ведущих биофармацевтических компаний в России и в мире.

«АстраЗенека» в мире

- 100-летняя история инноваций и сотрудничество с 8 нобелевскими лауреатами
- Экспертиза в разработке как малых молекул, так и биопрепаратов
- Ежегодные инвестиции в R&D превышают \$4 млрд
- Перспективный портфель: более 60 молекул в разработке

«АстраЗенека» в России

- Стратегия развития инноваций на благо российских пациентов: локализация производства, поддержка R&D и непрерывного медицинского образования
- 1400 сотрудников работают более чем в 70 городах
- Более 40 инновационных препаратов в портфеле
- За последние 15 лет – более 120 клинических исследований

«АстраЗенека». Существенное улучшение качества здравоохранения благодаря высокоэффективным препаратам.



Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова

Новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения Комбоглиз Пролонг® и новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа

Ю.Ш. Халимов, А.А. Ефимова

Адрес для переписки: Юрий Шавкатович Халимов, yushkha@gmail.com

В настоящее время комбинированная терапия сахарного диабета (СД) 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и метформинотерапией признана наиболее рациональной. Это обусловлено взаимодополняющим механизмом действия компонентов и всесторонним гликемическим контролем благодаря влиянию на разные звенья патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток, а также отсутствием риска увеличения массы тела и развития гипогликемии.

В 2013 г. в России появилась новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения под коммерческим названием Комбоглиз Пролонг®. Препарат эффективно контролирует гликемию, удобен в применении, характеризуется доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, низким риском развития гипогликемии, не влияет на массу тела. Согласно отечественным и зарубежным алгоритмам сахароснижающей терапии Комбоглиз Пролонг® можно использовать как в качестве стартовой терапии при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%, так и при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов, не компенсированных на монотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа, саксаглиптин, метформин модифицированного высвобождения, Комбоглиз Пролонг

Сахарный диабет (СД) представляет собой комплекс метаболических нарушений и является хроническим заболеванием, неуклонная распространенность которого приобрела масштабы пандемии.

Согласно последним данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2014 г. в мире насчитывалось 387 млн больных СД. По прогнозам, к 2035 г. этот показатель превысит 592 млн [1].

По оценкам IDF, в России около 10,9 млн больных СД, а согласно данным российского государственного регистра СД на 1 января 2014 г., по обращаемости зарегистрировано около 4 млн человек [2]. СД занимает лидирующее положение в мире среди заболеваний, течение и осложнения которых приводят к летальному исходу. По мнению экспертов, в 2014 г. 4,9 млн смертельных случаев среди людей в возрасте 20–79 лет связаны с СД [1]. Диагностика и лечение СД постоянно совершенствуются, однако, несмотря на успехи последних лет, по данным IDF, практически у половины больных СД 2 типа не диагностируется [1], а значительное количество пациентов не достигают целевых уровней гликемии на фоне проводимой сахароснижающей терапии. Неадекватный контроль гликемии зачастую связан с низкой приверженностью пациентов с СД 2 типа лечению [3]. Первый год приема нового препарата сопровождается самым высоким риском несоблюдения пациентами рекомендаций для всех видов хронических заболеваний. В среднем 50% пациентов, которым назначено новое лекарство, принимают менее 80% рекомендованной дозы в течение первого года терапии [4, 5]. Ре-



зультаты исследований приверженности пациентов антидиабетической терапии демонстрируют широкую вариабельность данного показателя – от 36 до 93% [5].

Установлено, что на приверженность лечению влияет множество модифицируемых и немодифицируемых факторов: возраст пациента, сопутствующие психические расстройства, социальная защищенность и окружение, собственное представление о заболевании и ожидаемых результатах лечения, низкий приоритет сохранения здоровья, образование. На приверженность лечению влияют также особенности самого заболевания (тяжесть и длительность течения, наличие осложнений и риск их возникновения) [6].

Несомненно, определенную роль играют характеристики режима лечения (кратность приема, путь введения препарата, индивидуальная переносимость проводимой терапии). С учетом хронического течения болезни важным фактором являются взаимоотношения врача и пациента (удовлетворенность врачом, уверенность в получаемых рекомендациях, вовлеченность пациента в составление плана лечения). Велико влияние и клинических условий проводимой терапии (предполагаемая польза выбранного лечения, фактическое облегчение симптомов, сложность и длительность лечения, необходимость изменения образа жизни) [6].

Улучшение приверженности лечению – одна из приоритетных задач диабетологии, поскольку эффективность контроля гликемии и течения самого заболевания напрямую зависит от того, насколько пациент придерживается рекомендованной терапии [4, 5]. Увеличение приверженности лечению при приеме пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на 10% способствует снижению уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа на 0,1% (рис. 1) [5].

Доказано, что пациенты, не допускаявшие пропуск приема ПССП более одного раза в неделю, имели более низкий уровень HbA1c (7,1%), чем пациенты с низкой приверженнос-

тью лечению (8,5%) [4]. Кроме того, пациенты с длительностью диабета ≥ 5 лет рекомендации врача выполняют лучше, чем больные, страдающие СД 2 типа менее пяти лет (приверженность лечению 82,1 и 60,8% соответственно; $p = 0,003$) [7].

К предикторам низкой приверженности лечению у больных СД 2 типа помимо прочих относятся молодой возраст, женский пол, высокая стоимость препаратов [8].

Необходимо также помнить о вынужденной полипрагмазии у пациентов с СД 2 типа из-за наличия у них сопутствующих гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, ожирения, заболеваний опорно-двигательной системы и других заболеваний, что увеличивает количество принимаемых препаратов и стоимость лечения. Из-за снижения приверженности терапии значительно возрастает риск госпитализации, развития тяжелых осложнений и летального исхода, что приводит к увеличению затрат здравоохранения [9].

Таким образом, без повышения комплаентности больных эффективное лечение невозможно. До недавнего времени основные усилия врача в этой сфере были направлены на обучение пациента и улучшение взаимоотношений между врачом и пациентом.

Современные алгоритмы ведения больных СД 2 типа при отсутствии адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии и модификации образа жизни в течение 3–6 месяцев предписывают раннюю интенсификацию сахароснижающей

терапии, а также стартовую комбинированную терапию у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c ($> 7,5\%$ или $\geq 9,0\%$) [10, 11].

В настоящее время комбинированная терапия СД 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и метформином признана наиболее рациональной. Это обусловлено взаимодополняющим механизмом действия компонентов и всесторонним гликемическим контролем благодаря влиянию на разные звенья патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток, а также отсутствием риска увеличения массы тела и развития гипогликемии [12].

В 2013 г. в России появилась новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения (МВ) под коммерческим названием Комбоглиз Пролонг® [12]. Оба компонента хорошо известны и давно рекомендовали себя на российском рынке с положительной стороны.

Саксаглиптин

Саксаглиптин, будучи мощным селективным ингибитором ДПП-4, в течение 24 часов подавляет активность фермента за счет образования с ним комплекса медленной диссоциации и сохраняет терапевтическую эффективность даже при резком увеличении концентрации глюкагоноподобного пептида 1-го типа в плазме крови [12]. Как показали результаты исследований, прием 2,5 и 5 мг саксаглиптина в качестве монотерапии в течение 76

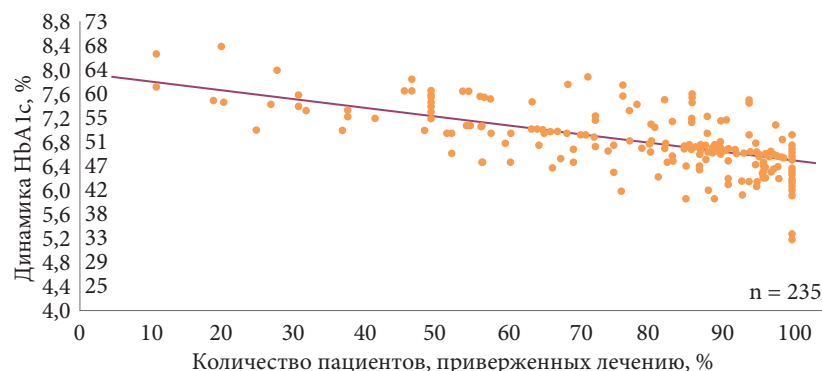


Рис. 1. Взаимосвязь между приверженностью лечению и гликемическим контролем

Эндокринология



недель сопровождается улучшением показателей углеводного обмена (по сравнению с плацебо). Препарат показал хорошую переносимость, характеризовался низким риском развития гипогликемии (не зафиксировано ни одного случая подтвержденной гипогликемии) и отсутствием прибавки массы тела [13]. Эффективность и безопасность саксаглиптина была также доказана у больных СД 2 типа с нарушением функции почек. Больным СД 2 типа с легким нарушением ренальной функции коррекция дозы не требуется. В то же время пациентам с умеренной (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–50 мл/мин) или тяжелой (СКФ < 30 мл/мин не на гемодиализе) степенью почечной недостаточности, а также больным в терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) необходимо снижать дозу до 2,5 мг в сутки [12]. Так, в группе больных СД 2 типа (n = 170) с нарушением функции почек и уровнем HbA1c 7–11% прием саксаглиптина 2,5 мг/сут в течение 52 недель продемонстрировал существенное снижение среднего уровня HbA1c по сравнению с группой плацебо [14]. Наибольшие различия от исходного уровня HbA1c в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, наблюдались у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (-0,94 и 0,19% соответственно). У больных с тяжелой почечной недостаточностью различия в группах сохранялись (-0,81 и -0,49%). Но в группе пациентов с терминальной стадией

ХБП результаты были сопоставимы с плацебо (-1,13 и -0,99% соответственно). В данном исследовании пациенты хорошо переносили саксаглиптин, а эпизоды гипогликемии у них были сопоставимы с таковыми в группе плацебо (28 и 29% соответственно) [14].

При использовании саксаглиптина нет необходимости контролировать печеночные ферменты [12]. Препарат можно применять у больных СД 2 типа с синдромом цитолиза и печеночной недостаточностью любой степени [12].

Сердечно-сосудистая безопасность саксаглиптина – ингибитора ДПП-4 – доказана в крупномасштабном многоцентровом проспективном исследовании фазы IV SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial), в котором участвовало 16 492 пациента из 26 стран мира, в том числе из России [15].

Применение саксаглиптина у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами сердечно-сосудистого риска не сопровождалось увеличением частоты развития несмертельного инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также сердечно-сосудистой смерти в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (7,3 и 7,2%; относительный риск (ОР) 1,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89; 1,12; p < 0,001) (рис. 2) [15].

В исследовании было установлено увеличение частоты госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (3,5 и 2,8%; ОР 1,27; 95% ДИ 1,07; 1,51; p = 0,007). Вместе с тем частота госпитализаций с увеличением длительности приема саксаглиптина существенно снижалась, а у лиц, госпитализированных по поводу ХСН, не наблюдалось увеличения частоты достижения первичной конечной сердечно-сосудистой точки. Это указывает на отсутствие негативного влияния данного фактора на сердечно-сосудистый прогноз [15].

В ходе того же исследования получены данные о низком риске развития нежелательных явлений со стороны поджелудочной железы при приеме саксаглиптина, не превосходящем аналогичный показатель при использовании плацебо. Так, общая частота возникновения панкреатита, в том числе острого, была низкой и сопоставимой в группах саксаглиптина (0,3%) и плацебо (0,3%). Важный момент: в группе саксаглиптина отмечалась тенденция к снижению частоты рака поджелудочной железы (по сравнению с группой плацебо) (ОР 0,42; 95% ДИ 0,13; 1,12; p = 0,09) [16].

Ретроспективное исследование, включавшее 238 372 пациента с СД 2 типа и посвященное изучению приверженности лечению ингибиторами ДПП-4, препаратами сульфонилмочевины (СМ) и тиазолидиндионами, выявило хорошую приверженность у 47,3, 41,2 и 36,7% пациентов соответственно [17]. Отношение шансов (ОШ) приверженности оказалось в пользу терапии ингибиторами ДПП-4 как при сравнении с терапией препаратами СМ (ОШ 1,678; p < 0,001), так и при сравнении с терапией тиазолидиндионами (ОШ 1,605; p < 0,001). В течение одного года наблюдения продолжили прием препарата 55% больных из группы ингибиторов ДПП-4, 47,8% – из группы препаратов СМ и 42,9% – из группы терапии тиазолидиндионами. Относительный риск прекращения лечения был достоверно выше в группе препаратов СМ (ОР 1,390; p < 0,001) и тиазолидиндионов (ОР 1,402; p < 0,001) по сравнению с группой ингибиторов ДПП-4.

При сравнении ингибиторов ДПП-4 между собой установлено, что ОШ приверженности несколько выше в группе саксаглиптина (ОШ 1,213; p < 0,001), а ОР прекращения терапии несколько выше в группе ситаглиптина (ОР 1,159; p < 0,001). Таким образом, лучшая комплаентность имела место в группе ингибиторов ДПП-4, с некоторым преимуществом саксаглиптина перед ситаглиптином [17].

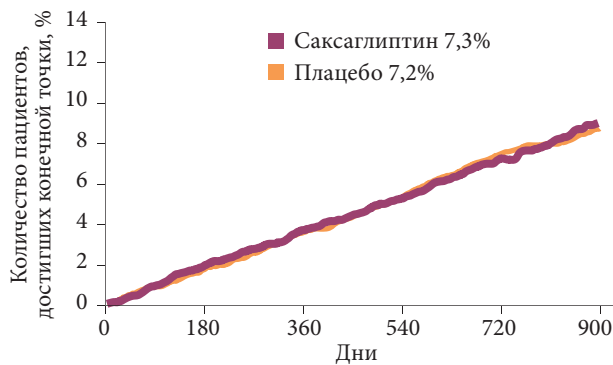


Рис. 2. Частота развития несмертельного инфаркта миокарда и ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертности в исследовании SAVOR-TIMI 53



Метформин

Большинство диабетологических сообществ мира уже на протяжении многих лет рекомендуют назначать метформин в качестве первой линии сахароснижающей терапии [10, 11]. Метформин снижает уровень гликемии за счет:

- ✓ подавления эндогенной продукции глюкозы печенью, в основном за счет замедления глюконеогенеза и меньшего влияния на гликолиз;
- ✓ уменьшения абсорбции глюкозы в кишечнике;
- ✓ повышения чувствительности к инсулину тканей организма, особенно мышечной.

Эффективность снижения уровня HbA1c на фоне применения метформина составляет 1–2%. Длительный прием препарата ассоциирован с меньшим увеличением массы тела по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Так, больные, получавшие метформин более десяти лет, продемонстрировали прибавку массы тела в среднем на 1 кг. В группах пациентов, получавших глибенкламид и инсулин, этот показатель составил 3 и 6 кг соответственно [18]. Считается, что применение метформина ограничивают нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (дискомфорт в животе, метеоризм, диарея и др.) и риск развития лактат-ацидоза. Последний встречается редко и способен развиваться лишь при определенных патологических состояниях: тяжелых инфекционных заболеваниях, печеночной и почечной недостаточности, недавно перенесенной операции, тканевой гипоксии (недавно перенесенный инсульт или острый коронарный синдром, ХСН и др.), злоупотреблении алкоголем, обезвоживании, процедурах с применением рентгенконтрастных веществ, а также у пациентов старше 80 лет. Результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного в Шотландии, показали, что около четверти пациентов, получавших метформин (всего 1847 больных), имели противопоказания к его приему (острый инфаркт миокарда, сердечная недо-

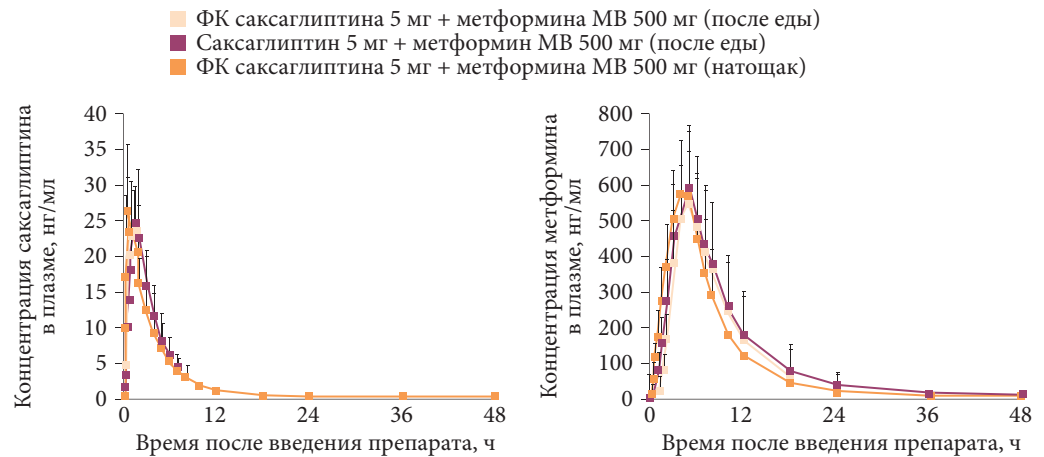


Рис. 3. Биоэквивалентность фиксированной комбинации саксаглиптина/метформина МВ и отдельных компонентов саксаглиптина и метформина МВ

статочность, нарушения функции почек и печени). Однако относительные противопоказания редко приводили к прекращению приема препарата, а развитие лактат-ацидоза было зарегистрировано только в одном наблюдении [19]. В большинстве случаев имеет место двукратный прием метформина. В связи с этим разработка метформина МВ с однократным приемом в сутки может повысить приверженность пациентов с СД 2 типа лечению данным препаратом. Кроме того, в ряде исследований показаны эффективность и биодоступность метформина МВ, сопоставимые с таковыми обычного метформина, а также снижение частоты развития такого нежелательного явления, как тошнота. Это может свидетельствовать о лучшей переносимости метформина МВ [20]. Особенность лекарственной формы метформина МВ заключается в строении гидрофильной матричной системы таблетки, в которую имплементировано действующее вещество – метформина гидрохлорид. Находясь в ЖКТ, матричная система гидратируется под воздействием желудочного сока с образованием геля, что в сочетании с физиологическим замедлением моторики ЖКТ в ночное время обеспечивает равномерную абсорбцию метформина гидрохлорида в верхних отделах ЖКТ и позволяет принимать препарат один раз в сутки [21, 22].

Оба компонента препарата Комбоглиз Пролонг® помимо хорошего гликемического контроля демонстрируют сердечно-сосудистую безопасность – наиболее актуальную для пациентов с СД 2 типа [15], а также хорошую переносимость, низкий риск развития гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела. Кроме того, фиксированная комбинация (ФК) препаратов способствует улучшению приверженности лечению. Мета-анализ, посвященный сравнению ФК и отдельных таблетированных препаратов и выполненный по результатам десяти клинических исследований с включением 70 573 пациентов с СД 2 типа, показал, что применение ФК упрощает режим лечения, позволяет достигать целевых значений гликемии и является еще одним инструментом врача по повышению приверженности терапии. Средняя разница HbA1c между группами составила -0,53% (95% ДИ -0,78; -0,28; $p < 0,0001$), равно как и средняя разница между показателями приверженности в группах – 8,6% (95% ДИ 1,6; 15,6; $p < 0,0001$) с лучшими значениями в группе ФК [23]. Результаты исследования биоэквивалентности препарата Комбоглиз Пролонг® (рис. 3) показали отсутствие различий между фармакокинетическими параметрами ФК саксаглиптина/метформина МВ и отдельных компонентов саксаглиптина и метформина МВ

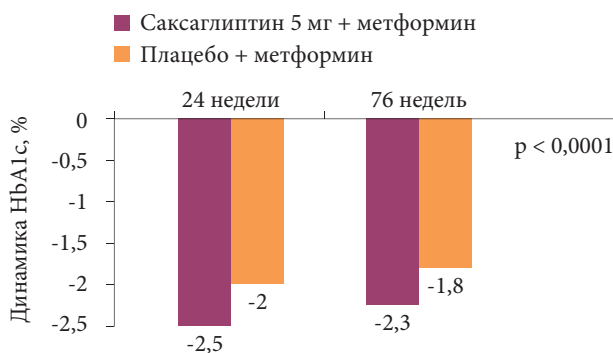


Рис. 4. Динамика HbA1c в исследовании эффективности стартовой комбинированной терапии саксаглиптином и метформин

у здоровых лиц как натощак, так и после приема пищи [24].

ФК переносилась так же хорошо, как и отдельные таблетированные формы саксаглиптина и метформина МВ. Полученные результаты подтверждают, что профиль эффективности и безопасности комбинированного применения отдельных таблетированных форм саксаглиптина и метформина МВ может распространяться и на их ФК [24].

Эффективность и безопасность комбинированной терапии саксаглиптином и метформин оценивали во многих исследованиях [25–28]. В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность саксаглиптина в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем на фоне приема только метформина. Так, результаты 24-недельного исследования с участием 743 пациентов с СД 2 типа показали значительное снижение HbA1c и тощакового уровня глюкозы в плазме крови в группе саксаглиптина (2,5 и 5 мг один раз в сутки) и метформина в виде отдельных дневных доз по сравнению с группой плацебо и метформина [25].

В другом 24-недельном исследовании 286 больных с некомпенсированным СД 2 типа на фоне приема субмаксимальной дозы метформина были рандомизированы на две группы – группу саксаглиптина 5 мг/сут и фиксиро-

ванной дозы метформина 1500 мг/сут и группу двухступенчатой титрации метформина до максимальной дозы 2500 мг/сут. На 24-й неделе степень снижения HbA1c в группах существенно не отличалась, но нежелательные желудочно-кишечные симптомы в группе саксаглиптина и метформина наблюдались в два раза реже, чем в группе метформина в максимальной суточной дозе. По мнению исследователей, добавление саксаглиптина к терапии метформин предпочтительнее, чем увеличение дозы метформина [26].

В 18-недельном исследовании участвовало 282 больных СД 2 типа, не достигших компенсации углеводного обмена на терапии метформин МВ в суточной дозе 1500 мг. В группу пациентов, которым к лечению добавили саксаглиптин 5 мг/сут, вошло 138 человек. Группу с титрацией дозы метформина МВ до 2000 мг/сут составили 144 пациента. Результаты показали, что добавление саксаглиптина к метформину МВ обеспечивает лучший гликемический контроль по сравнению с титрацией метформина МВ (разница в снижении HbA1c -0,52%; $p < 0,0001$) с аналогичной частотой возникновения нежелательных реакций [27].

Хорошая эффективность, переносимость и безопасность также наблюдались в четырехнедельном исследовании с участием 93 пациентов с СД 2 типа. Эффективность оценивали методом суточного мониторирования глюкозы. Снижение уровня гликемии по сравнению с исходным было значительно больше в группе саксаглиптина 5 мг и метформина МВ (-0,77 ммоль/л) по сравнению с группой плацебо и метформина МВ (0,17 ммоль/л) ($p = 0,0001$) [28]. В еще одном исследовании сравнивали эффективность саксаглиптина в дозе 5 мг/сут и ситаглиптина в дозе 100 мг/сут в качестве дополнительной терапии у больных СД 2 типа с неадекватным гликемическим контролем на фоне лечения метформин. Снижение HbA1c в группах саксаглиптина

и ситаглиптина составило -0,52 и -0,62% соответственно, что подтвердило гипотезу о сопоставимой эффективности двух ингибиторов ДПП-4. Эпизоды легкой гипогликемии были зарегистрированы примерно у 3% пациентов в каждой группе, а масса тела снизилась в среднем на 0,4 кг в обеих группах [29].

При сравнении комбинаций «саксаглиптин + метформин» и «глипизид + метформин» на 52-й неделе терапии выяснилось, что по степени снижения HbA1c у больных СД 2 типа данные комбинации равноценны. При этом скорость повышения HbA1c (% в неделю) с 24-й до 52-й недели наблюдения у пациентов, принимавших саксаглиптин, была меньше, чем у тех, кто получал глипизид (0,001 и 0,004% соответственно; $p = 0,04$). Это указывает на стойкий гликемический контроль при приеме саксаглиптина свыше 24 недель. Кроме того, лечение саксаглиптином связано со значительно меньшей долей возникновения эпизодов гипогликемии (3 и 36,3% в группах саксаглиптина и глипизид соответственно; $p < 0,0001$) и благоприятным влиянием на массу тела (отличие от исходного веса -1,1 и +1,1 кг в группах саксаглиптина и глипизид соответственно; $p < 0,0001$) [30].

В одном из исследований оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии саксаглиптином и метформин в качестве стартовой терапии больных СД 2 типа. Результаты представлены на рис. 4 [31].

Через 24 недели в группе комбинированной терапии саксаглиптином 5 мг и метформин уровень HbA1c снизился на 2,5%, в то время как в группе метформина и плацебо – на 2% ($p < 0,0001$). Эффект был лучше у пациентов с изначально более высокими значениями HbA1c. В группе комбинированной терапии метформин и саксаглиптином 5 мг целевых значений HbA1c < 7,0% достигли 60,3% пациентов, в группе монотерапии метформин – 41,1% [31].



Исследование продлили до 76 недель, и пациентам с уровнем HbA1c > 8% к терапии добавили пиоглитазон. Потребность в назначении пиоглитазона была следующей: саксаглиптин 5 мг + метформин – 27,9% пациентов, метформин + плацебо – 41,9%. Эти результаты показывают лучший контроль за состоянием углеводного обмена на фоне комбинированной терапии саксаглиптином и метформином [32]. Кроме того, комбинация саксаглиптина и метформина продемонстрировала безопасность, отмечалась низкая частота эпизодов гипогликемии и развития нежелательных явлений [31, 32]. Как показали результаты исследования с участием больных СД 2 ти-

па старше 65 лет, комбинированную терапию саксаглиптином 5 мг и метформином можно рекомендовать пациентам пожилого возраста в силу хорошей эффективности и переносимости, а также низкого риска развития гипогликемии [33].

В качестве ФК ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина МВ на российском рынке доступен препарат Комбоглиз Пролонг® в следующих дозах саксаглиптина и метформина: 5 мг/1000 мг и 2,5 мг/1000 мг. При необходимости дозу метформина можно увеличить до 2000 мг один раз в сутки, что обеспечивается одновременным приемом двух таблеток 2,5 мг/1000 мг во время вечер-

него приема пищи [12]. Комбоглиз Пролонг® максимально направлен на удовлетворение потребностей пациента с СД 2 типа: эффективно контролирует гликемию, удобен в применении, характеризуется доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, низким риском развития гипогликемии, не влияет на массу тела. Согласно отечественным и зарубежным алгоритмам сахароснижающей терапии Комбоглиз Пролонг® можно использовать как в качестве стартовой терапии при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%, так и при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии пациентам, не компенсированным на монотерапии [12]. ❀

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. www.rosminzdrav.ru/news/2014/11/14/2111-segodnya-otmechaetsya-vsimirnyy-den-borby-protiv-diabeta.
3. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1218–1224.
4. Grégoire J.P., Sirois C., Blanc G. et al. Persistence patterns with oral antidiabetic drug treatment in newly treated patients – a population-based study // *Value Health*. 2010. Vol. 13. № 6. P. 820–828.
5. Guillausseau P.J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice // *Diabetes Metab*. 2003. Vol. 29. № 1. P. 79–81.
6. Суркова Е.В. Соблюдение больными сахарным диабетом рекомендаций врача: влияние на эффективность терапии, методы оценки, пути воздействия // *Сахарный диабет*. 2004. № 1. С. 26–29.
7. Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // *Am. J. Manag. Care*. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
8. Gelaw B.K., Mohammed A., Tegegne G.T. et al. Nonadherence and Contributing Factors among Ambulatory Patients with Antidiabetic Medications in Adama Referral Hospital // *J. Diabetes Res*. 2014:617041.
9. Curkendall S.M., Thomas N., Bell K.F. et al. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin*. 2013. Vol. 29. № 10. P. 1275–1286.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й вып. М., 2013.
11. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. № 6. P. 1577–1596.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг с изменениями 1–3. Регистрационное удостоверение ЛП-002068 от 14.05.2013.
13. Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study // *Int. J. Clin. Pract*. 2011. Vol. 65. № 12. P. 1230–1239.
14. Frederich R., McNeill R., Berglind N. et al. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 36.
15. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
16. Raz I., Bhatt D.L., Hirshberg B. et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 9. P. 2435–2441.
17. Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M. et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus // *Adv. Ther*. 2014. Vol. 31. № 12. P. 1287–1305.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

Эндокринология



19. Emslie-Smith A.M., Boyle D.I., Evans J.M. et al. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines // *Diabet Med.* 2001. Vol. 18. № 6. P. 483–488.
20. Schwartz S., Fonseca V., Berner B. et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 759–764.
21. Fujioka K., Pans M., Joyal S. et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25. № 2. P. 515–529.
22. Hebden J.M., Gilchrist P.J., Blackshaw E. et al. Night-time quiescence and morning activation in the human colon: effect on transit of dispersed and large single unit formulations // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 11. № 12. P. 1379–1385.
23. Han S., Iglay K., Davies M.J. et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 6. P. 969–977.
24. Boulton D.W., Smith C.H., Li L. et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects // *Clin. Drug. Investig.* 2011. Vol. 31. № 9. P. 619–630.
25. DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J. et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 9. P. 1649–1655.
26. Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I. et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 10. P. 1635–1645.
27. Fonseca V., Zhu T., Karyekar C., Hirshberg B. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage // *Diabetes. Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 365–371.
28. Stenlöf K., Raz I., Neutel J. et al. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 10. P. 2355–2363.
29. Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 540–549.
30. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 12. P. 1619–1631.
31. Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E. et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // *Diabetes. Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 6. P. 611–622.
32. Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E. et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks // *Diabetes. Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 6. P. 567–576.
33. Karyekar C.S., Ravichandran S., Allen E. et al. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged \geq 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus // *Clin. Interv. Aging.* 2013. Vol. 8. P. 419–430.

A Novel Fixed Dose Combination of DPP-4 Inhibitor Saxagliptin and Metformin HCl Extended-Release in Kombiglyze Prolong®: New Opportunities in Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.Sh. Khalimov, A.A. Yefimova

S.M. Kirov Military Medical Academy

Contact person: Yuriy Shavkatovich Khalimov, yushkha@gmail.com

Currently, the most rational combination therapy of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is accepted to include a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4) and metformin. This is due to complementary mechanism of action of the components and comprehensive glycemic control owing to impact on different arms of T2DM pathogenesis – insulin resistance and beta cell dysfunction as well as lacking risk of body weight gain and hypoglycemia. A novel fixed dose combination of DPP-4 inhibitor saxagliptin and Metformin HCl Extended-Release in Kombiglyze Prolong® was introduced in Russia in 2013. This easy-to-use drug effectively controls glycemia, and characterized with proved cardiovascular safety, low risk of hypoglycemia, without effect on body weight. According to domestic and foreign antihyperglycemic therapy algorithms, Kombiglyze Prolong may be used both as an initial therapy with HBA1c baseline level at 7,6–9,0% as well as for augmenting antihyperglycemic therapy of patients who were not compensated by monotherapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, saxagliptin, metformin HCl extended-release, Kombiglyze Prolong



Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований

Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения, которая достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и развивающихся странах. Согласно данным за 2013 г., в мире зафиксировано 381 млн 800 тыс. пациентов с СД 2 типа [1]. Рост популяции пациентов с СД 2 типа и частоты его хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек, – одна из наиболее актуальных проблем, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество.

Гипергликемия при СД 2 типа вызвана сочетанием прогрессирующей дисфункции бета-клеток и резистентности мышц, печени и адипоцитов к инсулину. Гипергликемия в свою очередь способствует дальнейшему снижению функции бета-клеток и увеличению инсулинорезистентности за счет так называемой глюкозотоксичности [2].

Лечение СД 2 типа направлено на минимизацию риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Изменение образа жизни

В мире прослеживается тенденция к увеличению популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на наличие разных классов противодиабетических препаратов, поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и уровня гипогликемии, продолжается. В данной статье проанализирован новый класс пероральных противодиабетических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) с уникальными характеристиками. Терапевтической мишенью ингибиторов SGLT2 являются почки. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы. Снижение гипергликемии происходит независимо от инсулина и функции бета-клеток поджелудочной железы. Эффективность ингибиторов SGLT2 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа продемонстрирована в контролируемых клинических исследованиях. Ингибиторы SGLT2 эффективны в снижении гликированного гемоглобина HbA1c, массы тела, характеризуются низким риском гипогликемий и в целом хорошо переносятся пациентами. Наиболее частыми нежелательными явлениями могут быть урогенитальные инфекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин

остаётся краугольным камнем терапии больных СД 2 типа. Однако многие пациенты не достигают индивидуальной терапевтической цели, в связи с чем требуется фармакологическое вмешательство. Существует целый арсенал противодиабетических препаратов, но их терапевтическая эффективность нередко сочетается с такими побочными эффектами, как увеличение массы тела или уровня гипогликемии [3]. Более того, действие всех препаратов опосредовано через инсулин, и эффективность большинства из них зависит от функции бета-клеток. При прогрессировании заболевания и снижении функции бета-клеток эти методы лечения становятся менее эффективными [4–6]. Таким образом, возникает потребность в новых препаратах с инсулиннезависимым механизмом действия и эффективностью, не зависящей от функции бета-клеток поджелудочной железы. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – это новый класс пероральных противодиабетических препаратов, позволяющих уменьшить уровень гликемии независимо от инсулина и функции бета-клеток.

Роль почек в гомеостазе глюкозы

До недавнего времени почки в контексте СД рассматривались в качестве органа-мишени. В течение последнего десятилетия все больше внимания уделяется роли почек в гомеостазе глюкозы. У здоровых людей суточная фильтрация глюкозы в клубочках почек составляет около 180 г. Из-за активной системы реабсорбции эта глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона. Моча, поступающая в петлю Генле, свободна от глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови приводит (в линейной зависимости) к увеличению ее фильтрации в клубочках. При увеличении скорости поступления глюкозы в проксимальный каналец выше 260–350 мг/мин/1,73 м², например у пациентов с СД, избыток глюкозы превышает реабсорбтивный потенциал, и она выделяется с мочой. У здорового взрослого человека это соответствует концентрации глюкозы в крови около 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл). 90% профильтрованной глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца (S1-сегмент), а остальные 10% –

в конечной (S2- и S3-сегменты) (рис. 1) [7–9]. Поскольку глюкоза не способна свободно проникать через клеточную мембрану, во всасывании ее в кишечнике и реабсорбции в почках участвуют натрий-зависимые переносчики глюкозы (SGLT), кодируемые геном SLC5A [10]. Семейство генов SLC5A выявлено в различных тканях и детально исследовано. К настоящему моменту выделены, клонированы и расшифрованы молекулярные структуры двух натрий-глюкозных котранспортеров глюкозы – SGLT1 и SGLT2. Оба переносчика глюкозы идентичны по аминокислотному составу и состоят из 672 аминокислот [8]. SGLT1 – транспортер с высокой аффинностью, но малой способностью транспортировать глюкозу через клеточную мембрану, экспрессируется преимущественно в клетках тонкой кишки, меньше в клетках почек (в дистальных сегментах S2 и S3 проксимального канальца, где реабсорбируются примерно 10% глюкозы, не подвергшейся обратному всасыванию в сегменте S1), а также сердца, скелетных мышц, трахеи и легких. Низкие уровни данного белка зафиксированы в половых органах

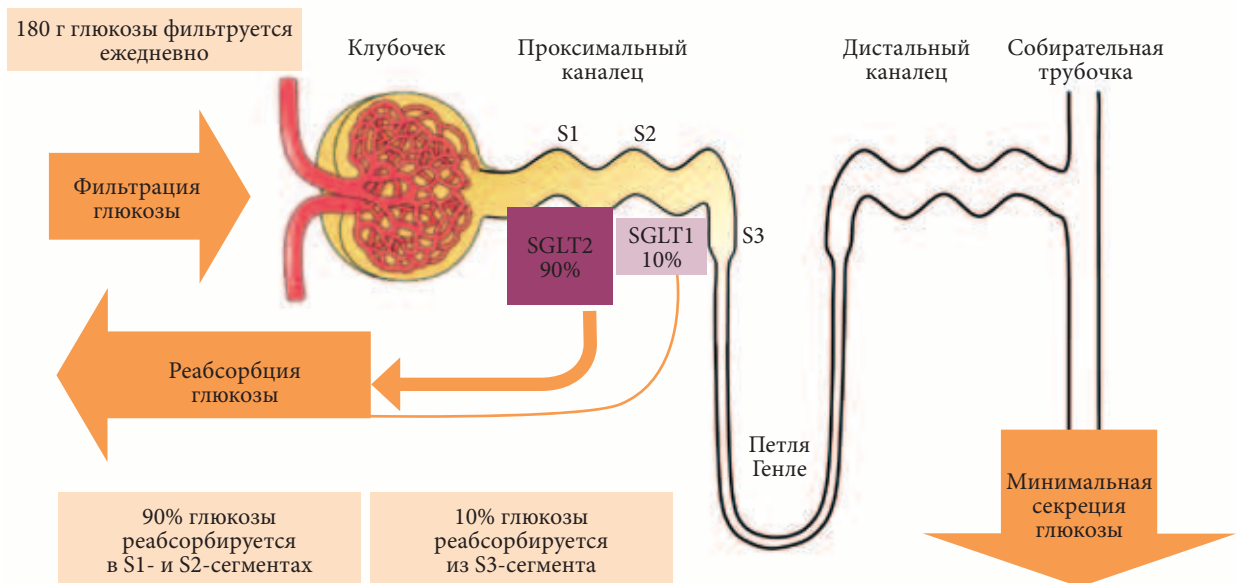


Рис. 1. Фильтрация и реабсорбция почками глюкозы за счет активного транспорта



(шейка матки, яичники, предстательная железа, семявыносящие протоки). Мутации SGLT1 приводят к мальабсорбции глюкозы и галактозы.

SGLT2 – транспортер с низкой аффинностью, но высокой способностью транспортировать глюкозу. SGLT2 почти всегда располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона, в S1-сегменте, где реабсорбируется большая часть глюкозы [11, 12]. Показано, что SGLT2 селективно экспрессируются в почках и не экспрессируются в более чем 70 других тканях, в том числе печени, скелетной мускулатуре, жировой ткани, молочной железе, мочевом пузыре и головном мозге (см. таблицу) [11]. SGLT2 считается основным транспортным белком, задействованным в реабсорбции глюкозы из клубочкового ультрафильтраата обратно в кровеносное русло [13, 14].

Реабсорбция глюкозы эпителиальными клетками почечных канальцев требует ковалентной реабсорбции натрия. Обратный захват натрия осуществляется с помощью аденозинтрифосфатного насоса через базолатеральную мембрану клетки. Реабсорбция клетками глюкозы и натрия происходит в соотношении 1:1. Выделение глюкозы в кровь из клеток почечных канальцев осуществляется с помощью глюкозных транспортеров семейства GLUT.

Как показали результаты генетических исследований лиц с семейной почечной глюкозурией, в 90% случаев обнаруживается инактивирующая мутация гена SCL5A2, кодирующего именно SGLT2. Тем самым доказано, что у человека SGLT2 является основным механизмом реабсорбции глюкозы в почках [15]. При этом у пациентов с семейной почечной глюкозурией не наблюдаются гипогликемии или другие клинические последствия сниженной реабсорбции глюкозы, хотя они имеют выраженную глюкозурию [16, 17]. Это, а также то, что у пациентов с СД 2 типа парадоксально возрастает реабсорбция глюкозы в почках вследствие повышения экспрессии и функциональной активности SGLT2, послужило отправной точкой для дальнейших исследований в отношении ингибирования SGLT2 как терапевтической мишени при СД 2 типа. Ингибирование SGLT1 неразумно, поскольку кишечная мальабсорбция глюкозы и галактозы приводит к изнурительной осмотической диарее.

Ингибиторы SGLT2

Первой субстанцией, тормозящей активность транспортеров глюкозы в почках, был флоризин. Он был выделен из коры яблони в 1835 г. Флоризин, обладающий эффектами хинина, изначально изучали в качестве жаропонижающего средства и использовали при

малярии. Его антидиабетические свойства исследовали в 1980-х гг. Было установлено, что глюкозурия обусловлена ингибированием как SGLT1, так и SGLT2. Из-за его неселективности и блокирующего эффекта SGLT1 флоризин не подходил для использования у человека. Однако результаты исследований у животных были многообещающими. У крыс с удаленной поджелудочной железой (до 90% массы) флоризин вызывал глюкозурию, что сопровождалось снижением уровня гликемии и резистентности к инсулину, а также улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы [18, 19]. Данные результаты послужили основанием для разработки лекарственных средств с высокой селективностью по отношению к SGLT2.

Ингибиторы SGLT2, разработанные для преодоления недостатков флоризина, представляют новый класс противодиабетических препаратов, отличающихся влиянием на механизм регуляции гипергликемии, не зависящий от инсулина и гликемического статуса пациентов. Особенностью данного класса препаратов является их влияние на снижение массы тела и, что важно, минимальный риск гипогликемий.

Многочисленные фармацевтические фирмы исследовали синтетические производные флоризина. Результаты экспериментальных и клинических исследований

Таблица. Натрий-глюкозные котранспортеры (SGLTs), широко представленные в организме человека

Транспортер	Основное расположение	Функция
SGLT1	Кишечник, сердце, трахея, почки	Котранспортеры глюкозы, галактозы и натрия в кишечнике и проксимальных канальцах почек
SGLT2	Почки	Котранспортеры натрия и глюкозы в S1-сегменте проксимальных канальцев почек
SGLT3	Кишечник, матка, яички, щитовидная железа, легкие	Транспорт натрия (не глюкозы)
SGLT4	Кишечник, почки, печень, желудок, легкие	Транспорт глюкозы и маннозы
SGLT5	Почки	Неизвестна
SGLT6	Спинальный мозг, почки, головной мозг, кишечник	Транспорт миоинозитола и глюкозы

Эндокринология



показали, что синтезированные ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и уровня HbA1c, а также к нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени.

Ингибиторы SGLT2 вследствие уникального механизма действия [20, 21], не зависящего от выраженности резистентности к инсулину и недостаточности бета-клеток, одинаково эффективны как у пациентов с СД 2 типа с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов с СД 2 типа длительного течения (более десяти лет) [22]. Все ингибиторы обладают высокой селективностью к SGLT2 по отношению к SGLT1 [23].

Дапаглифлозин (Форсига)

Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Его

сахароснижающий эффект дозозависимый [24]. Основной гипогликемический эффект дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и его активности. Тем не менее в доклинических исследованиях отмечалось улучшение функции бета-клеток [25].

Дапаглифлозин обладает высокой (75%) биодоступностью при введении внутрь, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови достигается спустя 1–2 часа после приема. Прочно связан с белком и в крайне незначительных количествах выделяется с мочой (2%), метаболизируется с помощью глюкуронозилтрансферазы с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидат и дапаглифлозин 3-О-глюкуронид, выделяющиеся с мочой). Дапаглифлозин имеет линейную фармакокинетику и достаточно длительный период полувыведе-

ния ($13,8 \pm 9,4$ часа), позволяющий применять его один раз в сутки [26, 27].

В исследовании у животных и в клинических исследованиях у пациентов с СД 2 типа показано, что дапаглифлозин снижает уровень гликемии как натощак, так и после еды за счет стимуляции выведения избыточного количества глюкозы с мочой [24, 28]. Важный момент: Форсига снижает только повышенный уровень гликемии и не влияет на нормальную концентрацию глюкозы в крови. Частота гипогликемий на фоне применения дапаглифлозина не отличается от таковой при использовании плацебо [29–31].

Монотерапия препаратом Форсига эффективно снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо (рис. 2) [29–31].

По сравнению с плацебо выявлено и достоверное снижение массы тела в среднем на 2–3 кг [20, 25, 27]. Эффект снижения массы тела связан с потерей глюкозы и отрицательным энергетическим балансом. На основании количественного определения глюкозурии установлено, что суточная потеря составляет примерно 70 г глюкозы, что соответствует 280 ккал.

Комбинированная терапия с метформином продемонстрировала лучший эффект по сравнению с монотерапией метформином. Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг к метформину не только сопровождалось более выраженной динамикой HbA1c через 24 недели, но и позволяло добиться устойчивого гликемического контроля. Через 102 недели применения данной комбинации динамика HbA1c в группе метформина и дапаглифлозина составляла -0,78%, тогда как в группе метформина и плацебо данный показатель увеличился на 0,02% (рис. 3) [32].

В целом препарат продемонстрировал благоприятный профиль побочных реакций. Однако, учитывая способность ингибиторов SGLT2 вызывать глюкозурию,

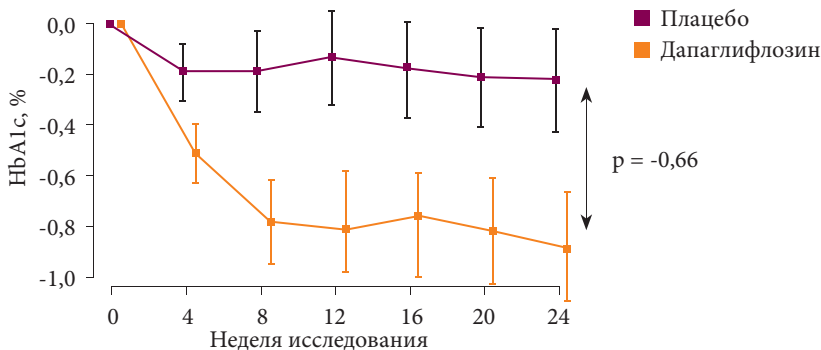


Рис. 2. Форсига: значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо к 24-й неделе

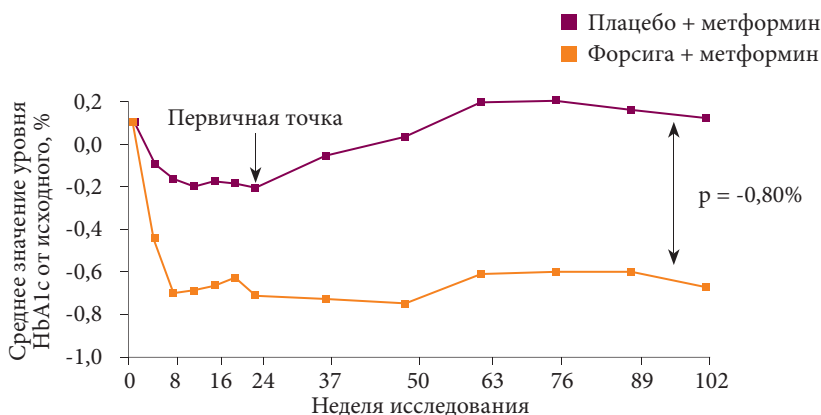


Рис. 3. Высокая эффективность дапаглифлозина в комбинации с метформином

эндокринология



можно было ожидать увеличения частоты мочеполовых инфекций.

СД 2 типа – заболевание, которое связано с повышенным риском инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и половых инфекций, таких как вульвовагинит и баланит у женщин и грибковая генитальная инфекция у мужчин [33, 34]. Риск инфекций только частично обусловлен глюкозурией. Имеют значение и такие факторы, как дисфункция иммунной системы, гликозилирование уроэпителиальных клеток [35].

Данные 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [36, 37] показали, что встречаемость ИМП была выше в группе дапаглифлозина – 5,7 и 4,3% для 5 и 10 мг препарата соответственно (3,7% в группе плацебо). Эти результаты были значимы только в отношении дапаглифлозина 5 мг. Первое событие ИМП обычно имело место на относительно ранней стадии лечения, чаще у женщин. Большинство ИМП были легкими и умеренными по тяжести, в большинстве случаев хорошо купировались первичным курсом стандартной терапии и редко приводили к исключению пациентов из исследования (0,2% в группе дапаглифлозина 10 мг против 0% в группе плацебо). Встречаемость пиелонефрита была редкой. Пиелонефрит развивался с одинаковой частотой в группе плацебо и дапаглифлозина (0,1%) [36]. Встречаемость генитальных инфекций в той же популяции составила 5,7 и 4,8% для дапаглифлозина 5 и 10 мг соответственно по сравнению с 0,9% в группе плацебо. Эти инфекции чаще фиксировались у женщин и, как правило, в начале лечения, хорошо купировались стандартной терапией и не приводили к исключению пациентов из исследования [37].

По данным объединенного анализа 12 клинических рандомизированных плацебоконтролируемых исследований фазы 2b/3 с включением более чем 4000 пациентов и продолжительнос-

тью наблюдения от 12 до 102 недель, применение дапаглифлозина было связано с транзиторным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) на первой неделе терапии и последующим увеличением показателя до исходных значений (82,53 мл/мин/1,73 м²) или выше. Показатель pСКФ оставался стабильным в течение двух лет. На 102-й неделе в обеих группах наблюдалось увеличение pСКФ – +2,02 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и +0,66 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Через 24 недели у сопоставимого числа пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо отмечались нежелательные явления, связанные с почками: 1,2% в группе дапаглифлозина и 0,9% в группе плацебо. В большинстве случаев все события были связаны с изменением лабораторных показателей, были нетяжелыми и носили обратимый характер. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Через 102 недели частота нежелательных явлений, связанных с почками, составила 2% в группе дапаглифлозина и 1,6% в группе плацебо. Дисбаланса между группами в отношении серьезных нежелательных явлений, включая появление почечной недостаточности или ухудшение функции почек, прогрессирование нефропатии, случаи острой нефропатии, связанной с приемом препарата, не наблюдалось [38]. В целом при наблюдении в течение двух лет не выявлено повышения риска переломов костей в сравнении с плацебо.

При анализе данных об онкологической безопасности отмечался дисбаланс в частоте случаев развития рака мочевого пузыря и молочной железы между группами дапаглифлозина и плацебо. Обратите внимание: ни по одному виду опухоли не получено достоверной разницы между группами. Анализ по онкологической безопасности включал 5501 пациента из группы дапаглифлозина и 3184 пациента из группы плацебо.

У 9 (0,16%) пациентов группы дапаглифлозина (все мужчины) был диагностирован рак мочевого пузыря. В группе плацебо зафиксирован 1 (0,03%) подобный случай (p = 0,15). При анализе выявлено, что все случаи рака зарегистрированы в первые два года (43–727 дней) лечения. Большинство пациентов имели гематурию исходно. У троих она развивалась в течение первых шести месяцев лечения. Это позволяет предположить, что дапаглифлозин не является причиной опухолей и зарегистрированные случаи просто манифестировали при наблюдении. Частота рака молочной железы среди 2531 женщины группы дапаглифлозина (n = 10; 0,4%) также оказалась несколько выше, чем среди 1359 женщин контрольной группы (n = 3; 0,22%). Данная разница носила недостоверный характер (p = 0,27). Двум из десяти больных раком молочной железы диагноз поставили в первые шесть недель терапии. Все случаи диагностированы в течение первого года исследования. Следует также отметить, что в соответствующей возрастной группе заболеваемость раком молочной железы составляет 0,25%, пациенты с СД имеют более высокую частоту.

Дополнительные данные и наблюдение до четырех лет в клинических исследованиях показали, что общая доля пациентов со злокачественными и неуточненными опухолями была одинаковой в популяции, получавшей дапаглифлозин и плацебо. Не выявлено также признаков наличия канцерогенности или мутагенности при применении ингибиторов SGLT2. Кроме того, SGLT2 не экспрессируется в мочевом пузыре и молочной железе человека [11].

Исходя из этих данных дапаглифлозин был одобрен FDA после того, как его одобрило Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) [16, 39].

Препарат Форсига был зарегистрирован в России в августе 2014 г. Он может назначаться как в монотерапии, так и в комби-

эндокринология



нации с метформином. Форсига применяется в дозе 10 мг/сут независимо от приема пищи. Препарат может применяться у пациентов с легким нарушением функции почек и любыми нарушениями функции печени. Коррекция дозы необходима только при тяжелой печеночной недостаточности: начальная доза 5 мг при хорошей переносимости может быть увеличена до 10 мг в сутки. Поскольку эффективность дапаглифлозина зависит от СКФ, его применение не рекомендовано у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин. При низких значениях СКФ использование препарата может не приводить к значимому снижению уровня гликемии.

Заключение

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном спектре действия ингибиторов SGLT2. Данный класс препаратов предлагает новые инсулин-независимые механизмы для коррекции гликемии при СД 2 типа при хорошей переносимости, отсутствии негативного влияния на массу тела, риска гипогликемий и других тяжелых побочных эффектов. Безопасность этих препаратов обусловлена крайне узким спектром действия – ингибированием специфического белка, представленного практически только в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона.

Определить место нового класса сахароснижающих препаратов в терапии СД 2 типа, а также соотношение «польза/риск» в отдаленном периоде должны результаты новых клинических и эпидемиологических исследований. Препарат Форсига (дапаглифлозин) в исследованиях продолжительностью 104 недели продемонстрировал долговременную гликемическую эффективность, стабильное снижение массы тела преимущественно за счет жировой массы и низкий риск гипогликемических состояний. Форсига является потенциальной альтернативой препаратам сульфонилмочевины у пациентов, не достигших цели на фоне монотерапии метформином. ✿

Литература

1. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 103. № 2. P. 137–149.
2. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies // *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. № 12. P. 1185–1192.
3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 1577–1596.
4. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
6. Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 3. P. 501–506.
7. Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 12. P. 1272–1277.
8. Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280. № 1. P. F10–18.
9. Moe O.W., Wright S.H., Palacin M. Renal handling of organic solutes / B.M. Brenner, ed. Brenner and Rector's *The Kidney*. 8th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P. 214–247.
10. Silverman M. Structure and function of hexose transporters // *Annu. Rev. Biochem.* 1991. Vol. 60. P. 757–794.
11. Chen J., Williams S., Ho S. et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members // *Diabetes Ther.* 2010. Vol. 1. № 2. P. 57–92.
12. Hediger M.A., Rhoads D.B. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters // *Physiol. Rev.* 1994. Vol. 74. № 4. P. 993–1026.
13. Calado J., Loeffler J., Sakallioğlu O. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 5. P. 852–855.
14. Santer R., Kinner M., Lassen C.L. et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 11. P. 2873–2882.
15. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M. et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 12. P. 3427–3434.
16. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 5–14.
17. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. et al. Active sugar transport in health and disease // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 261. № 1. P. 32–43.
18. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. Glucose toxicity // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. № 6. P. 610–630.
19. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000MedR.pdf.
20. Rossetti L., Smith D., Shulman G.I. et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 79. № 5. P. 1510–1515.
21. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. № 4. P. 515–531.

Для Ваших пациентов с сахарным диабетом 2 типа



ФОРСИГА®

простое достижение успеха¹

СНИЖЕНИЕ
УРОВНЯ
HbA_{1c}¹
СНИЖЕНИЕ
МАССЫ
ТЕЛА^{1*}

- Значительное снижение HbA_{1c}¹
- Снижение массы тела^{1*}
- Один раз в сутки без подбора дозы¹

**ВЫВЕДЕНИЕ
ИЗ ОРГАНИЗМА ~ 70 г
ГЛЮКОЗЫ В ДЕНЬ¹**


форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

**Препарат уже зарегистрирован
в Европе и США и первый в классе в России¹⁻³**

простое достижение успеха

ФОРСИГА® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛП-002596
Торговое название: Форсига® (Forsiga™)
Международное непатентованное название: дапаглифлозин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- добавления к терапии метформином при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности.
- Наследственная переносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная переносимость.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
- Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).

- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата).

Ни одна из нежелательных реакций не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

Инфекции и инвазии

Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов; инфекция мочевыводящих путей;

Нечасто: вульвовагинальный зуд.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином);

Нечасто: снижение ОЦК, жажда.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия, полиурия;

Нечасто: никтурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: дислипидемия, повышение значения гематокрита;

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо.

Паратиреоидный гормон (ПТГ)

Отмечено небольшое повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови, и в большей степени у пациентов с более высокими исходными концентрациями ПТГ. Исследования минеральной плотности костной ткани у пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени не выявили потери костной массы в течение одного года терапии.

Злокачественные опухоли

В клинических исследованиях общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была схожей в группе дапаглифлозина (1,47%) и группе плацебо/препарата сравнения (1,35%). Согласно данным исследований на животных препарат не проявлял канцерогенных или мутагенных свойств. При рассмотрении случаев развития опухолей различных систем органов, относительный риск, ассоциировавшийся с дапаглифлозином, был выше 1 для некоторых опухолей (мочевой пузырь, предстательная железа, молочная железа) и ниже 1 для других (например, кровь и лимфатическая система, яичники,

мочевыводящая система), в целом без повышения риска развития опухоли, ассоциируемого с дапаглифлозином. Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а также короткий латентный период между первой экспозицией препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь оценивается как маловероятная. Так как численный дисбаланс опухолей молочной железы, мочевого пузыря и предстательной железы требует особого внимания, изучение этого вопроса будет продолжено в рамках пострегистрационных исследований.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у пациентов с артериальной гипотензией в анамнезе, получающих антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов. При приеме дапаглифлозина рекомендуется тщательный мониторинг состояния ОЦК и концентрации электролитов (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению ОЦК.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация для медицинских работников. Для получения дополнительной информации обращайтесь в российское представительство компании ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.08.2014.

* Препарат ФОРСИГА® не показан для лечения ожирения. Динамика массы тела была вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРСИГА® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.
2. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114-forsiga-eu-approval-type-2-diabetes>.
3. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13012014-us-fda-approves-farsiga-dapagliflozin>.



22. Zhang L., Feng Y., List J. et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 510–516.
23. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 83–90.
24. Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 85. № 5. P. 520–526.
25. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B. et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 11. P. 1004–1012.
26. Obermeier M., Yao M., Khanna A. et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans // *Drug. Metab. Dispos.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 405–414.
27. Shah N.K., Deeb W.E., Choksi R., Epstein B.J. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. № 1. P. 80–94.
28. Han S., Hagan D.L., Taylor J.R. et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. № 6. P. 1723–1729.
29. Bailey C.J., Iqbal N., T'joen C., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 10. P. 951–959.
30. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A. et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2217–2224.
31. Ji L., Ma J., Li H. et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study // *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36. № 1. P. 84–100.
32. Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.
33. Benfield T., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 3. P. 549–554.
34. De Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes // *BMC Infect. Dis.* 2002. Vol. 2. № 1.
35. Geerlings S., Fonseca V., Castro-Diaz D. et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 103. № 3. P. 373–381.
36. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B. et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 473–478.
37. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B. et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 479–484.
38. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J. et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events // *Drug. Saf.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 815–829.
39. Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. № 2. P. 733–794.

A Novel Non-Insulin Dependent Approach to Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. Dapagliflozin: Results of Clinical Trials

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

Moscow State Institute of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

A cohort of patients with type 2 diabetes mellitus tends to increase worldwide. Despite different available classes of anti-diabetic drugs, a search still continues for sugar-decreasing agents having the maximum efficacy and minimum side effects including body weight gain and hypoglycemia level. Here, we analyzed a novel class of oral anti-diabetic drugs belonging to sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2), with unique characteristics. Kidneys are a therapeutic target for SGLT2 inhibitors. It is known that SGLT2 inhibitors decrease glucose concentration in the blood due to reducing glucose reabsorption in the proximal renal tubules that result in increased glucose excretion. Decrease of hyperglycemia occurs independently on insulin and function of beta-cells from the pancreas. Efficacy of SGLT2 inhibitors in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus was demonstrated in controlled clinical studies. SGLT2 inhibitors are effective in lowering level of HbA1c glycosylated hemoglobin, body weight, characterized by a low risk of hypoglycemia and being, overall, well tolerated by patients. Urogenital infections may be the most common adverse events occurring during administration of SGLT2 inhibitors.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin

Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на апрель – май 2015 г.



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция
«Коморбидность в неврологии. Эпилепсия. Проблемы боли»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское общество неврологов

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36



15 апреля

VI Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа, осложнения и сопутствующие заболевания»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Организаторы:

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Российская медицинская академия последипломного образования

Место проведения: Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16



22 мая

Эксклюзивное образование: амбулаторный прием. Сессия № 6
«Старость не защищает от любви, но любовь защищает от старости»

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Дирекция по координации деятельности медицинских организаций ДЗМ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

МЕДЗНАНИЯ⁺
www.medq.ru

+7(495) 614-40-61
+7 (495) 614-43-63
info@medq.ru
www.medQ.ru

Терапия статинами и риск развития сахарного диабета

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде

Адрес для переписки: Жанна Давидовна Кобалава, zkobalava@mail.ru

Доказана эффективность терапии статинами для снижения сердечно-сосудистого риска при первичной и вторичной профилактике. В целом терапия статинами хорошо переносится пациентами. Однако результаты недавних проспективных и ретроспективных исследований, а также их метаанализов свидетельствуют о повышении риска развития новых случаев сахарного диабета, ассоциированного с приемом статинов. В обзоре представлены актуальные данные о распространенности этого нежелательного явления, соотношении «польза/риск», возможные патогенетические механизмы. Перечислены популяции пациентов с наибольшим риском развития диабета, ассоциированного с терапией статинами. Проанализирована врачебная тактика при развитии диабета на фоне применения статинов.

Ключевые слова: статины, риск сахарного диабета, сердечно-сосудистый риск

Статины являются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС нелипопротеинов высокой плотности (ХС неЛПВП) [1–3]. Накоплены убедительные доказательства, что у таких пациентов статины снижают риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25–30% [4–6]. В 2008 г. анализ результатов исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показал небольшое, но статистически значимое увеличение частоты новых случаев сахарного диабета (СД), репортированного врачами, в группе

пациентов, получавших розувастатин, по сравнению с группой плацебо [7, 8]. Впоследствии были проанализированы данные других рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием статинов для оценки их потенциального влияния на риск развития СД. В результате Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) в 2012 г. приняло решение дополнить инструкции по применению всех статинов информацией о повышении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и уровня глюкозы плазмы натощак на фоне терапии статинами [9]. Дискуссия о диабетогенном риске статинов не утихает. Ключевыми остаются следующие вопросы:

- ✓ вызывают ли статины СД, и является ли этот эффект классовым и дозозависимым;
- ✓ каково соотношение «польза/риск»;
- ✓ какие пациенты, получающие статины, подвержены наибольшему риску развития СД;
- ✓ каковы возможные механизмы развития СД;
- ✓ существуют ли (нужны ли) стратегии предупреждения развития СД на терапии статинами;
- ✓ надо ли менять тактику лечения пациента статинами при развитии у него СД?

Взаимосвязь терапии статинами и риск развития новых случаев СД. Соотношение «польза/риск»

До настоящего времени не проведено ни одного РКИ, специально запланированного для изучения связи между терапией статинами и риском развития СД. Однако результаты анализа подгрупп, *post-hoc* анализов, метаанализов РКИ и наблюдательных исследований предоставляют определенную информацию.

Считается, что дебаты по проблеме начались после опубликования результатов исследования JUPITER – РКИ по первичной профилактике у 17 802 пациентов среднего возраста с уровнем ХС ЛПНП < 130 мг/дл, но повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/дл. Комбинированную первичную конечную точку составляли такие события, как инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, артериальная реваскуляриза-

ция, сердечно-сосудистая смерть. Лечение розувастатином (Крестором) 20 мг/сут по сравнению с терапией плацебо позволило снизить риск первичной конечной точки на 43% при повышении риска новых случаев СД (репортированного врачами) на 25% [7].

Был выполнен post-hoc анализ исследования JUPITER для оценки соотношения «польза (от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений) / риск (развития новых случаев СД)» [10]. В исследование не включали лиц с известным СД, но многие пациенты исходно имели основные факторы риска развития СД, такие как метаболический синдром, нарушенная гликемия натощак, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², HbA1c > 6%. У пациентов с одним и более фактором риска развития СД терапия розувастатином по сравнению с таковой плацебо способствовала снижению риска первичной конечной точки на 39% (p = 0,0001) и повышению риска СД на 28% (p = 0,01). Так, на 54 новых случая СД приходилось 134 предотвращенных сердечно-сосудистых события. У пациентов без факторов риска СД терапия розувастатином ассоциировалась со снижением риска первичной конечной точки на 52% (p = 0,0001) без повышения риска СД (p = 0,99) (табл. 1) [10, 11].

Анализ, ограниченный только пациентами, у которых за период наблюдения развился СД, показал

снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–1,60), сопоставимое с таковым в целом в исследовании (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46–0,69). Абсолютная польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на терапии розувастатином превышала риск развития новых случаев СД у пациентов с факторами риска развития СД и без таковых. N. Sattar и соавт. представили метаанализ 13 РКИ с использованием статинов против плацебо или обычной практики с участием 91 140 пациентов, не имевших СД при включении в исследование [12]. За время наблюдения (в среднем четыре года) у пациентов, получавших статины, было зарегистрировано на 174 новых случая СД больше (2226 и 2052). Взвешенный ОР развития СД составил 1,09 (95% ДИ 1,02–1,17) при отсутствии гетерогенности между исследованиями (I² = 11,2%). Различий между изученными статинами (аторвастатин 10 мг/сут, ловастатин 20–40 мг/сут, правастатин 10–40 мг/сут, розувастатин 10–20 мг/сут, симвастатин 20–40 мг/сут) в отношении диабетогенного потенциала не выявлено. Число пациентов, которых необходимо лечить статинами в течение четырех лет, чтобы развился один случай СД (NNH – number needed to harm), составило 255.

Экстраполируя данные метаанализа Cholesterol Treatment Trialists [13], авторы пришли к выводу, что лечение статинами в течение четырех лет 255 пациентов позволит предотвратить 5,4 коронарного осложнения (коронарная смерть или несмертельный инфаркт миокарда) из расчета снижения уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл). В действительности эта оценка не отражает в полной мере пользу статинов, поскольку не учитывает их эффект в снижении риска инсульта и артериальной реваскуляризации, тем большего, чем выше доза.

В метаанализе пяти РКИ с участием 32 752 пациентов, исходно не имевших СД, проанализирована взаимосвязь интенсивного режима терапии статинами (аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) по сравнению с обычным режимом (аторвастатин 10 или 20 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20 или 40 мг) и риском развития СД [14]. СД чаще развивался у пациентов, получавших более высокие дозы статинов по сравнению с обычными (1449 (8,8%) и 1300 (8,0%)). Взвешенный ОР развития СД составил 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22). Гетерогенности между исследованиями отсутствовала (I² = 0%). Этот метаанализ существенно расширил представления о риске СД, ассоциированном с терапией статинами, продемонстрировав дозозависимость этой связи. Число пациентов, ко-

Таблица 1. Риск сердечно-сосудистых исходов и сахарного диабета в исследовании JUPITER в зависимости от наличия факторов риска развития диабета

Параметр	Нет факторов риска СД (n = 6095)			Один и более фактор риска СД (n = 11 508)		
	Δ	ОР (95% ДИ)	p	Δ	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка	-47	0,48 (0,33–0,68)	0,0001	-61	0,61 (0,47–0,79)	0,0001
Первичная конечная точка, смерть от любой причины	-56	0,67 (0,53–0,85)	0,0007	-87	0,67 (0,55–0,81)	0,0001
Первичная конечная точка, ВТЭ, смерть от любой причины	-65	0,64 (0,51–0,81)	0,0001	-93	0,68 (0,57–0,81)	0,0001
Инфаркт миокарда, инсульт, смерть от любой причины	-48	0,67 (0,52–0,86)	0,002	-63	0,69 (0,56–0,86)	0,0006
Смерть от любой причины	-24	0,78 (0,59–1,03)	0,08	-23	0,83 (0,64–1,07)	0,15
Сахарный диабет	0	0,99 (0,45–2,21)	0,99	54	1,28 (1,07–1,54)	0,01

Примечание. Δ – абсолютные различия в группе лечения розувастатином по сравнению с плацебо; ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал) развития события в группе лечения розувастатином по сравнению с плацебо; первичная конечная точка – несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт, нестабильная стенокардия или артериальная реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть; ВТЭ – венозный тромбоз.

торых необходимо лечить высокими дозами статинов в течение одного года для развития одного случая СД, составило 498 (соответствует NNT = 125 в течение четырех лет по сравнению с приведенными выше данными N. Sattar). Число пациентов, которых необходимо лечить в течение одного года для предотвращения одного сердечно-сосудистого осложнения (NNT – number needed to treat), составило 155. Таким образом, если 498 пациентов в течение одного года лечить статинами в высоких дозах по сравнению с терапией обычными дозами, то удастся предотвратить 3,2 сердечно-сосудистого осложнения. При этом СД разовьется только в одном случае.

Результаты метаанализов РКИ свидетельствуют, что терапия статинами ассоциирована с умеренным, но статистически значимым повышением риска развития новых случаев СД на 10–12%, причем этот риск несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии. Наряду с этим метаанализы РКИ (как и многочисленные отдельные исследования) убедительно показывают, что статины снижают

риск инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 25–30%. Это снижение риска сердечно-сосудистых осложнений выражено в большей степени при терапии более высокими дозами статинов. Итак, расчетные данные свидетельствуют, что польза существенно превышает риск: несколько предотвращенных сердечно-сосудистых осложнений на один новый случай СД, ассоциированного с терапией статинами или интенсификацией терапии статинами.

Какие пациенты, получающие статины, подвержены наибольшему риску развития СД?

Поскольку повышение риска развития СД на терапии статинами можно считать установленным фактом, особое значение приобретает выделение групп пациентов, получающих статинотерапию, с наибольшим риском развития СД.

Результаты post-hoc анализа исследования JUPITER показали, что риск развития новых случаев СД, ассоциированного с терапией статинами, у женщин был существенно выше, чем у мужчин

(50%; $p = 0,008$ и 13%; $p = 0,29$ соответственно) [15]. Важный вывод о более высоком риске развития СД на фоне терапии статинами у пожилых пациентов сделан на основании результатов метаанализа N. Sattar и соавт. Не установлено связи риска развития СД с исходным ИМТ или процентным снижением ХС ЛПНП [12]. Множественный регрессионный анализ трех исследований в отдельности и целом, выполненный D.D. Waters и соавт., позволил выявить факторы, существенно повышающие риск развития СД: глюкоза плазмы натощак > 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл), триглицериды натощак > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл), ИМТ > 30 кг/м², артериальная гипертония. Риск СД возрастал по мере увеличения количества факторов риска, имеющих у пациента (табл. 2) [16].

Некоторые пациенты обладают более высокой чувствительностью к эффектам статинов. Так, у азиатов по сравнению с лицами белой расы обычно наблюдается усиленный ответ на терапевтические дозы препаратов. Это может быть обусловлено генетическими различиями в метаболизме статинов (различиями в уровне и активности печеночных ферментов и транспортеров). В ходе исследования Women's Health Initiative с участием 153 840 женщин в постменопаузе отмечалось повышение риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, на 75% (на 45% после учета других влияющих факторов – возраста, ИМТ и т.д.) [17]. Подгрупповой анализ, основанный на оценке расовой/этнической принадлежности, показал увеличение риска СД у азиатов на 78% (ОР 1,78; 95% ДИ 1,32–2,40), у лиц белой расы – на 49% (ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,62). Предполагается, что азиаты в большей степени подвержены риску развития СД, ассоциированного с терапией статинами.

Следует принимать во внимание сопутствующую терапию, которая также может обладать диабетогенным эффектом. В исследовании NAVIGATOR (Nateglinide

Таблица 2. Риск новых случаев сахарного диабета в зависимости от количества факторов риска*

Количество факторов риска	Исследование TNT (n = 7595)		Исследование IDEAL (n = 7461)		Исследование SPARCL (n = 3803)	
	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)
0	22/1505 (1,46)	1,00	31/1996 (1,55)	1,00	16/776 (2,06)	1,00
1	117/2576 (4,54)	3,19 (2,02–5,02)	120/2748 (4,37)	2,89 (1,95–4,29)	61/1354 (4,51)	2,23 (1,31–3,95)
2	206/2082 (9,89)	7,15 (4,60–11,09)	146/1802 (8,10)	5,48 (3,72–8,08)	91/1085 (8,39)	4,28 (2,52–7,28)
3	218/1112 (19,6)	14,91 (9,62–23,10)	116/778 (14,9)	10,54 (7,09–15,70)	76/480 (15,8)	8,58 (5,00–14,71)
4	96/320 (30,0)	25,40 (16,0–40,4)	34/137 (24,8)	18,78 (11,5–30,6)	37/108 (34,3)	20,16 (11,2–36,3)
Всего	659/7595 (8,68)		447/7461 (5,99)		281/3803 (7,39)	

* Факторы риска развития СД: глюкоза плазмы натощак > 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл), триглицериды натощак > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл), ИМТ > 30 кг/м², артериальная гипертония.

Примечание. TNT – Treating to New Target, IDEAL – Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering, SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level, ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал) развития СД в группе пациентов с наличием факторов риска СД по сравнению с отсутствием факторов риска. Достоверность всех различий с группой пациентов без факторов риска $p < 0,0001$.

and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), изучавшем влияние валсартана и натеглинида на развитие СД у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, совместное использование тиазидных диуретиков и статинов ассоциировалось со значительным увеличением риска развития СД в отличие от сочетания с бета-блокаторами или блокаторами медленных кальциевых каналов [18]. В проспективном контролируемом исследовании терапия аторвастатином приводила к значительному увеличению инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников [19].

Таким образом, для оценки индивидуального риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, необходимо учитывать следующие факторы [20]:

- ✓ глюкоза плазмы натощак > 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл);
 - ✓ триглицериды плазмы натощак > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл);
 - ✓ ИМТ > 30 кг/м²;
 - ✓ артериальная гипертония.
- К дополнительным факторам риска относятся:
- ✓ семейный анамнез сахарного диабета 2 типа;
 - ✓ женский пол;
 - ✓ пожилой возраст (особенно при терапии высокими дозами статинов);
 - ✓ принадлежность к азиатской расе;
 - ✓ длительность терапии статинами;
 - ✓ сопутствующая терапия диабетогенными препаратами;
 - ✓ синдром поликистозных яичников.

Учитывая эти факторы риска, врачу следует убеждать пациентов, принимающих статины, строго соблюдать немедикаментозные меры – придерживаться здорового питания, выполнять регулярные физические нагрузки.

Пациентов, получающих терапию статинами, особенно имеющих факторы риска развития статин-индуцированного СД, необходимо подвергать скринингу

на наличие СД в соответствии с национальными рекомендациями [21]. Сахарный диабет может быть диагностирован на основании уровня глюкозы плазмы натощак, перорального глюкозотолерантного теста и HbA1c [21].

Рекомендации по началу терапии статинами у пациентов без известного СД сводятся к следующему [22].

- ✓ Оценить факторы риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с факторами риска СД определить глюкозу плазмы натощак и HbA1c до начала терапии статинами.
- ✓ Подчеркивать значение поддержания массы тела при соблюдении принципов здорового питания и регулярной физической активности до начала и во время терапии статинами для снижения риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Оценивать массу тела в стандартных условиях (натощак, в легкой одежде, без обуви) на каждом визите.
- ✓ Использовать статины для снижения сердечно-сосудистого риска в соответствии с действующими рекомендациями при отсутствии противопоказаний.
- ✓ В случае развития СД на фоне терапии статинами поддерживать массу тела и назначать гипогликемическую терапию по показаниям для контроля гликемии и HbA1c.

Как влияет терапия статинами на контроль гликемии у пациентов с СД?

Несмотря на то что пациентов с СД включали во многие РКИ, в ходе которых применяли статины, публикации результатов исследований редко содержат данные о влиянии терапии статинами на показатели контроля гликемии. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) сравнивали эффективность терапии аторвастатином 10 мг (n = 1410) с таковой плацебо (n = 1428) в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений

у пациентов с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Исходно средние значения (стандартное отклонение) HbA1c в группах аторвастатина и плацебо составляли 7,9% (1,4) и 7,8% (1,4) соответственно. Через четыре года терапии средние значения HbA1c достигли 8,3% (1,5) и 8,1% (1,5) в группах аторвастатина и плацебо. Эти результаты предполагают несколько большее повышение уровня HbA1c у пациентов, получавших терапию аторвастатином, но интерпретировать их следует с осторожностью. Данные об уровне HbA1c через четыре года были получены только для пациентов, завершивших исследование. Причем на результаты могли повлиять различная частота преждевременного прекращения участия в исследовании и изменения антидиабетической терапии. В исследовании HPS (Heart Protective Study) сравнивали эффективность симвастатина 40 мг (n = 10 269) с таковой плацебо (n = 10 267) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, 5963 из которых имели СД [24]. Исходный уровень HbA1c измеряли в случайной выборке пациентов с СД (n = 1087). Средние значения (стандартная ошибка среднего значения) HbA1c исходно составляли 6,99% (0,11) и 7,06% (0,06) в группе симвастатина и плацебо, через 4–6 лет наблюдения – 7,14% (0,06) и 7,17% (0,06) соответственно. Различий между группами симвастатина и плацебо в отношении уровня HbA1c не выявлено – 0,15% (0,09) и 0,12% (0,09).

Y. Zhou и соавт. выполнили метаанализ 26 РКИ (3232 пациента, период наблюдения от четырех недель до четырех лет), посвященных сравнению эффективности терапии статинами с таковой плацебо или обычной практикой в отношении параметров контроля гликемии [25]. В целом не обнаружено существенного влияния терапии статинами на уровень HbA1c или концентрацию глюкозы плазмы натощак. Терапия аторвастатином ассоциировалась с умеренным повышением уровня HbA1c (средне-

взвешенные различия составили 0,20%; 95% ДИ 0,08–0,31). В то же время терапия симвастатином ассоциировалась с умеренным снижением уровня HbA1c (-0,26%; 95% ДИ -0,48–-0,04). Не установлено значимого влияния на уровень HbA1c при терапии ловастатином, розувастатином и церивастатином. Данные об эффективности питавастатина, правастатина, флувастатина отсутствуют.

Наиболее исчерпывающие данные о влиянии терапии статинами на уровень гликемии и HbA1c получены в исследовании JUPITER, хотя они относятся к пациентам без СД [7, 8]. Значимых различий между группами в динамике уровня глюкозы плазмы натощак не выявлено: среднее значение (стандартное отклонение) изменений составило 3 (18,3) мг/дл в группе розувастатина и 3 (17,3) мг/дл в группе плацебо. Однако повышение уровня HbA1c за период наблюдения оказалось достоверно ($p < 0,001$) более выраженным у пациентов, получавших розувастатин (0,30% [0,35]), по сравнению с пациентами группы плацебо (0,20% [0,40]). Причем такие различия имели место в течение каждых 12 месяцев наблюдения. Эти данные получены при post-hoc анализе, и многие влияющие факторы могли быть не учтены. Поэтому для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования. Итак, результаты выполненных РКИ не позволяют убедительно говорить об эффективности статинов в отношении контроля гликемии у пациентов с ранее диагностированным СД. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, если и есть отрицательное влияние статинов на гликемию, то очень незначительное (среднее повышение 0,3%) и может быть нивелировано коррекцией антидиабетической терапии.

Каковы возможные механизмы развития СД на фоне терапии статинами?

Данные клинических исследований, посвященных изучению влияния терапии статинами на го-

меостаз глюкозы с применением референсных методов, ограничены. В метаанализе 16 исследований ($n = 1146$) W. Baker и соавт. оценивали влияние статинов на чувствительность к инсулину [26]. Пациенты получали терапию аторвастатином 10–40 мг/сут (пять исследований, $n = 315$), правастатином 10–40 мг/сут (три исследования, $n = 164$), розувастатином 10–40 мг/сут (пять исследований, $n = 419$), симвастатином (пять исследований, $n = 369$). Объединенный анализ не выявил значимого влияния статинов на чувствительность к инсулину. Однако результаты поданализов показали, что терапия правастатином ассоциировалась с умеренным улучшением чувствительности к инсулину (0,342 стандартное отклонение; 95% ДИ 0,032–0,651), симвастатином – с ухудшением (-0,321 стандартное отклонение; 95% ДИ -0,526–-0,177), терапия аторвастатином или розувастатином не приводила к существенным изменениям чувствительности к инсулину.

Следует отметить, что только в трех из 16 исследований, включенных в метаанализ, использовались референсные методы для оценки чувствительности к инсулину (гиперинсулинемический эугликемический клэмп и минимальная модель). В то же время в большинстве исследований применялись нечувствительные методики (определение глюкозы и инсулина натощак с вычислением индексов HOMA – homeostasis model assessment, QUICKI – quantitative insulin sensitivity check index). В рандомизированном исследовании (с активным контролем), которое не было включено в метаанализ W. Baker и соавт., у 39 пациентов с инсулинорезистентностью и смешанной дислипидемией до и после трех месяцев лечения гемфиброзилом 1200 мг или розувастатином 40 мг оценивали чувствительность к инсулину с применением референсного метода (модифицированного теста подавления инсулина). Розувастатин не влиял

на концентрацию глюкозы в устойчивом состоянии по сравнению с исходным (среднее изменение 1,61%; 95% ДИ -2,44–-5,67%) по сравнению с гемфиброзилом (среднее изменение 3,61%; 95% ДИ -0,44–7,66%) [27].

После метаанализа W. Baker опубликованы результаты еще нескольких исследований с противоречивыми результатами [28]. Однако только в одном из этих исследований использовали эугликемический клэмп для оценки чувствительности к инсулину. В нерандомизированном исследовании изучали чувствительность к инсулину у пациентов, получавших или не получавших терапию статинами (аторвастатином и розувастатином), во время проведения аортокоронарного шунтирования (по 60 пациентов в группе) [29]. Исходно средние значения (стандартное отклонение) чувствительности к инсулину в группе терапии статинами и контрольной группе не различались: 4,9 (1,8) и 5,2 (1,8) мг/кг/мин. В обеих группах значения чувствительности к инсулину снизились во время оперативного вмешательства. Причем значения в группе статинов были на 20% ниже, чем в контрольной группе: 2,9 (1,3) и 3,7 (1,5) мг/кг/мин, $p < 0,05$.

Данных клинических исследований с применением референсных методов, оценивающих влияние статинов на функцию бета-клеток поджелудочной железы или продукцию глюкозы печенью, нет.

На основании анализа результатов экспериментальных исследований и исследований с культурами клеток предложены различные гипотезы, которые могли бы объяснить связь терапии статинами с развитием СД [30–32], однако клиническое значение этих клеточных механизмов остается неопределенным.

- Дисрегуляция клеточного ХС приводит к нарушенной секреции инсулина, вызванной нарушением функционирования потенциалзависимых кальциевых каналов в бета-клетках подже-



лудочной железы. В результате уменьшается слияние гранул инсулина с клеточной мембраной.

- Нарушение функции митохондрий в миоцитах, адипоцитах, бета-клетках поджелудочной железы приводит к снижению секреции инсулина и увеличению периферической инсулинорезистентности.
- Сниженная экспрессия транспортера глюкозы в адипоцитах (GLUT4) способствует увеличению периферической инсулинорезистентности.
- Индукция мышечной слабости в условиях сниженной физической активности приводит к снижению расхода энергии.
- Сохранение саркопении (атрофии скелетных мышц) при старении приводит к повышению периферической инсулинорезистентности.

Какой должна быть тактика врача при развитии СД у пациента, получающего терапию статинами?

Сахарный диабет является эквивалентом коронарной болезни сердца по сердечно-сосудистому риску и требует соответствующих терапевтических вмешательств, в том числе лечения статинами. Существуют убедительные доказательства, что терапия статинами ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Метаанализ СТТ включал 18 686 пациентов с СД из 14 РКИ по первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике, большинство из которых имело СД 2 типа ($n = 17\ 220$) [33]. За средний период наблюдения 4,3 года зарегистрировано 3247 основных сердечно-сосудистых осложнений (несмертельный инфаркт миокарда, инсульт, коронарная смерть и коронарная реваскуляризация). Терапия статинами ассоциировалась со снижением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 21% при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,86). Уменьшение

риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и без него сопоставимо. В целом у пациентов с СД статины снижают уровень ХС ЛПНП на 22–40%, что сопровождается существенным уменьшением десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений.

Действующие национальные и европейские рекомендации по дислипидемии, СД предполагают назначение статинов пациентам с СД по диагнозу с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ или $< 2,5$ ммоль/л в зависимости от наличия очень высокого/высокого риска (табл. 3) [1, 2, 21].

В рекомендациях Национальной липидной ассоциации США (National Lipid Association – NLA) уточнены критерии СД 2 типа высокого и очень высокого риска в зависимости от наличия основ-

ных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней, а также обозначена новая первичная цель терапии – атерогенный ХС неЛПВП (наряду с ХС ЛПНП) (табл. 4) [34].

К основным факторам риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний относятся [34]:

- 1) возраст (мужчины и женщины ≥ 45 лет);
- 2) семейный анамнез ранней коронарной болезни сердца:
 - у мужчин (родственников первой линии) в возрасте младше 55 лет;
 - у женщин (родственников первой линии) в возрасте младше 65 лет;
- 3) курение в настоящее время;
- 4) артериальная гипертония (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.

Таблица 3. Рекомендации по контролю дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций/уровень доказательности
Терапия статинами рекомендуется пациентам с СД обоих типов при очень высоком риске с целевым уровнем ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л или со снижением его уровня более чем на 50%	IA
Статины рекомендуются при СД 2 типа высокого риска с целевым ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л	IA
Вторичной целью может быть уровень ХС неЛПВП $< 2,6$ ммоль/л у пациентов с СД очень высокого риска и $< 3,3$ ммоль/л при высоком риске	IIbC
Интенсификация терапии статинами должна рассматриваться до назначения комбинации статинов с эзетимибом	IIaC

Таблица 4. Категория риска и цели лечения у пациентов с сахарным диабетом

Риск	Критерии	Цель лечения ХС неЛПВП, ХС ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	Начать лекарственную терапию ХС неЛПВП, ХС ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)
Высокий	СД (тип 1 или 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 0–1 основной фактор риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний* ■ Нет признаков поражения органов-мишеней 	< 130 ($< 3,3$) < 100 ($< 2,5$)	≥ 130 ($\geq 3,3$) ≥ 100 ($\geq 2,5$)
Очень высокий	СД (тип 1 или 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 2 основных факторов риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ■ Признаки поражения органов-мишеней 	< 100 ($< 2,5$) < 70 ($< 1,8$)	≥ 100 ($\geq 2,5$) ≥ 70 ($\geq 1,8$)

* Пациентам с СД и одним основным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотреть терапевтическую опцию снижения ХС неЛПВП < 100 мг/дл ($< 2,5$ ммоль/л) и ХС ЛПНП < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л).

Таблица 5. Интенсивность терапии статинами

Терапия высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП $\geq 50\%$)	Терапия умеренной интенсивности (снижение ХС ЛПНП от 30 до $< 50\%$)
Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20–40 мг	Аторвастатин 10–20 мг Ловастатин 40 мг Питавастатин 2–4 мг Правастатин 40–80 мг Розувастатин 5–10 мг Симвастатин 20–40 мг Флувастатин 40 мг 2 р/сут Флувастатин XL 80 мг

ст. или антигипертензивная терапия);

5) низкий уровень ХС ЛПВП:

- мужчины < 40 мг/дл ($< 1,0$ ммоль/л);
- женщины < 50 мг/дл ($< 1,3$ ммоль/л).

О поражении органов-мишеней свидетельствуют альбуминурия (альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/дл), хроническая болезнь почек, ретинопатия [34].

При отсутствии противопоказаний первым выбором является терапия статинами

высокой или умеренной интенсивности (табл. 5). Терапия статинами умеренной интенсивности приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 30–50%, а высокой интенсивности – к снижению ХС ЛПНП $\geq 50\%$, хотя межиндивидуальные различия могут быть существенно выражены [34].

Заключение

Терапия статинами ассоциирована с повышенным риском развития СД. Диабетогенный

эффект статинов является класс-эффектом и дозозависимым эффектом. Наибольшему риску СД, ассоциированному с терапией статинами, подвержены особые группы пациентов – женщины, пожилые, азиаты, имеющие повышенный уровень глюкозы плазмы и триглицеридов натощак, ИМТ > 30 кг/м². Таким пациентам до начала и во время терапии статинами целесообразно проводить скрининговые обследования на выявление СД в соответствии с действующими рекомендациями.

Точные механизмы развития СД на фоне терапии статинами пока не установлены. Поскольку во всех группах пациентов польза статинов в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений существенно превышает риск развития новых случаев СД, тактика назначения статинов не должна изменяться. ❄

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М., 2012 // noatero.ru/sites/default/files/full_guidelines.pdf.
2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 13. P. 1635–1701.
3. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy S.M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia // J. Clin. Lipidol. 2013. Vol. 7. № 6. P. 561–565.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.
6. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 1. CD004816.
7. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.
8. Astra Zeneca. Clinical briefing document – Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting for rosuvastatin (Crestor). Available at: www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm193831.pdf.
9. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.
10. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 565–571.
11. Yoon J.S., Lee H.W. Diabetogenic effect of statins: a double-edged sword? // Diabetes Metab. J. 2013. Vol. 37. № 6. P. 415–422.
12. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1267–1278.
14. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose

- statin therapy: a meta-analysis // *JAMA*. 2011. Vol. 305. № 24. P. 2556–2564.
15. Mora S., Glynn R.J., Hsia J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials // *Circulation*. 2010. Vol. 121. № 9. P. 1069–1077.
 16. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. № 14. P. 1535–1545.
 17. Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med.* 2012. Vol. 172. № 2. P. 144–152.
 18. Shen L., Shah B.R., Reyes E.M. et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study // *BMJ*. 2013. Vol. 347.
 19. Puurunen J., Piltonen T., Puukka K. et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 12. P. 4798–4807.
 20. Ruscica M., Macchi C., Morlotti B. et al. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. № 5. P. 401–406.
 21. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е. М., 2013.
 22. Maki K.C., Ridker P.M., Brown W.V. et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8. Suppl. 3. P. S17–29.
 23. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 685–696.
 24. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9374. P. 2005–2016.
 25. Zhou Y., Yuan Y., Cai R.R. et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. № 12. P. 1575–1584.
 26. Baker W.L., Talati R., White C.M., Coleman C.I. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 98–107.
 27. Lamendola C., Abbasi F., Chu J.W. et al. Comparative effects of rosuvastatin and gemfibrozil on glucose, insulin, and lipid metabolism in insulin-resistant, nondiabetic patients with combined dyslipidemia // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. № 2. P. 189–193.
 28. Abbas A., Milles J., Ramachandran S. et al. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia // *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes*. 2012. Vol. 5. P. 13–30.
 29. Sato H., Carvalho G., Sato T. et al. Statin intake is associated with decreased insulin sensitivity during cardiac surgery // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 10. P. 2095–2099.
 30. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. et al. Are statins diabetogenic? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2011. Vol. 26. № 4. P. 342–347.
 31. Banach M., Malodobra-Mazur M., Gluba A. et al. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance // *Curr. Pharm. Des.* 2013. Vol. 19. № 27. P. 4904–4912.
 32. Goldstein M.R., Mascitelli L. Do statins cause diabetes? // *Curr. Diab. Rep.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 381–3890.
 33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9607. P. 117–125.
 34. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8. № 5. P. 473–488.

Therapy with Statins and Risk of Diabetes Mellitus Development

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Zhanna Davidovna Kobalava, zkobalava@mail.ru

It has been proved that therapy with statins is effective in lowering cardiovascular risk during primary and secondary prevention. Generally, statin-based therapy is well tolerated by patients. However, the results of recent prospective and retrospective studies and meta-analyses evidence that a risk of new diabetes mellitus incidence are associated with administered statins. Here, we review challenging data about distribution of this adverse event, benefit/risk ratio, and potential pathogenetic mechanisms. Patient cohorts having the highest risk of diabetes development associated with statin therapy are enlisted. A medical tactics during statin-associated diabetes mellitus is analyzed.

Key words: statins, risk of diabetes mellitus, cardiovascular risk



Баета: вчера, сегодня, завтра

Е.В. Бирюкова, Т.Р. Якубова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа является хроническим заболеванием, связанным с развитием микро- и макрососудистых осложнений, предотвращение которых важная задача современной медицины. Обсуждаются ключевые звенья патогенеза СД 2 типа, новые патофизиологически обоснованные подходы к лечению заболевания, включающие применение лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов. Представлены результаты основных клинических исследований первого агониста рецепторов ГПП-1 – эксенатида.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические осложнения, инкретин-направленная терапия, эксенатид, гипогликемия

Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации, преждевременной смерти и значительному снижению качества жизни пациентов. По экспертной оценке Международной федерации диабета, в 2014 г. число больных диабетом в мире достигло 387 млн [1], при этом на долю СД 2 типа приходилось 90% случаев. Подобная тенденция обусловлена прежде всего ожирением и гиподинамией [2]. Отметим, что масштабность проблемы более значительна, поскольку наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2 типа примерно у трети населения диагноз не установлен [3].

СД 2 типа представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза [4–6]. Так, в отличие от пациентов без диабета у больных СД вероятность развития инсульта повышена в два-три раза, риск инфаркта миокарда – в четыре – шесть раз. За прошедший год количество

смертей, обусловленных заболеванием, составило 4,9 млн [3].

Проблема лечения СД 2 типа по-прежнему привлекает особое внимание врачей различных специальностей, что диктует необходимость поиска современных подходов к дальнейшему улучшению результатов фармакотерапии заболевания. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается за счет применения препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы этого нарушения. До недавнего времени патофизиологические механизмы развития гипергликемии рассматривались главным образом с позиций инсулинорезистентности и снижения секреции инсулина вследствие нарушения функции и/или уменьшения массы бета-клеток поджелудочной железы.

Успехи в диабетологии расширили представления о патогенезе СД 2 типа. Стало ясно, что помимо упомянутых ключевых дефектов имеют значение серьезные метаболические нарушения, такие как гипергликокемия, дефицит продукции

и/или резистентность к инкретинам, ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение почечной реабсорбции глюкозы и резистентность к инсулину в головном мозге с нарушением пищевого поведения [7]. Как следствие, пересматриваются устоявшиеся взгляды на цели и подходы к лечению пациентов с СД 2 типа. Помимо достижения эффективного и безопасного контроля гликемии лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования заболевания за счет уменьшения инсулинорезистентности и улучшения функции бета-клеток, а также на коррекцию других нарушений, имеющих место при СД 2 типа [8–10].

Лечение СД 2 типа остается актуальной проблемой, в ряде случаев связанной с риском гипогликемических состояний, которые по сути являются лимитирующими как при инициации, так и при интенсификации сахароснижающей фармакотерапии. Эффективному лечению заболевания препятствует избыточная масса тела у большинства пациентов с СД 2 типа, которая с годами обычно увеличивается, особенно при использовании препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [11, 12]. К тому же ожирение, в большей степени его висцеральная форма, является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивает вероятность развития осложнений СД 2 типа [2, 13]. Хронические осложнения заболевания у большинства пациентов вносят свой вклад в выбор лечебной стратегии [5, 8]. Пациенты, страдающие СД 2 типа, чаще умирают от ССЗ, среди которых



лидируют инфаркты и инсульты. В настоящее время СД 2 типа рассматривается как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного ССЗ, что выдвигает особые требования к долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов [14, 15]. Поэтому современные требования к сахароснижающей терапии включают отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистые исходы [8, 12, 13]. Продолжается поиск новых лекарственных возможностей.

Инкретин-направленная терапия

К настоящему времени сформулирована концепция сниженного эффекта инкретинотропов при СД 2 типа. Это послужило основанием для внедрения в клиническую практику принципиально новых патофизиологически обоснованных подходов к лечению заболевания, включающих, в частности, применение лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинотропов [4, 16]. Считается, что именно инкретины ответственны за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина [17, 18]. Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (ГИП) [19].

Инкретинотропный эффект проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови, что крайне важно в плане безопасности сахароснижающей терапии. У врачей впервые появилась возможность обеспечить гликемический контроль, близкий к физиологическому, без риска гипогликемии – выработку инсулина и подавление секреции глюкагона исключительно в ответ на гипергликемию [14, 16, 17, 19]. Стимулируя биосинтез инсулина, инкретины активируют накопление запасов инсулина в бета-клетках, что связано с активацией транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повы-

шением биосинтеза и стабильности мРНК [9]. Эффективность эндогенных инкретинотропов у больных СД 2 типа снижается, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью клеточных рецепторов к пептидам [11, 20, 21]. Особый интерес представляет потенциальная возможность ГПП-1 подавлять апоптоз, стимулировать неогенез и пролиферацию бета-клеток поджелудочной железы, что не исключает воздействия на снижение бета-клеточной массы, которое характеризует течение СД 2 типа. Однако делать окончательные выводы по данному серьезному вопросу преждевременно. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [11, 14, 17].

Инкретин-направленная терапия заняла прочную позицию в оказании помощи больным СД 2 типа. Ее создание и внедрение в клиническую практику облегчило лечение заболевания и по сути стало поворотным моментом и перспективным направлением в лечении заболевания [4, 19]. К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинотропов, относятся агонисты рецепторов ГПП-1. Без них сегодня невозможно представить лечение СД 2 типа [17, 18, 22]. Признанием преимуществ этой группы сахароснижающих препаратов стало их введение в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Уникальный механизм действия позволяет применять данные средства как в виде монотерапии, так и в сочетании с традиционными средствами, включая инсулин [9, 23, 24].

Вследствие прогрессирующего характера СД 2 типа получить необходимый терапевтический эффект со временем становится труднее, и многие пациенты нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии. Более того, применение ряда сахароснижающих препаратов, особенно ПСМ и инсулина, чревато риском развития гипогликемии и увеличения массы тела [8, 13].

В недавнем метаанализе S.C. Liu и соавт. [25], посвященном применению различных лекарственных средств второй линии в случае неудовлетворительного контроля на фоне монотерапии метформином, были проанализированы 39 рандомизированных клинических исследований (КИ), включавших 17 860 пациентов. Оказалось, что терапия агонистами рецепторов ГПП-1 обеспечивает более существенное снижение HbA_{1c}, чем терапия ПСМ, глинидами, тиазолидиндионами, ингибиторами альфа-глюкозидазы и ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) (-0,20% (95% доверительный интервал (ДИ) -0,34--0,04%), -0,31% (95% ДИ -0,61--0,02%), -0,20% (95% ДИ -0,38--0,00), -0,36% (95% ДИ -0,64--0,07%), -0,32% (95% ДИ -0,47--0,17%) соответственно). Иными словами, агонисты рецепторов ГПП-1 имеют явное преимущество по эффективности перед другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПСР) у пациентов с неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином. Кроме того, снижение HbA_{1c} при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 было сопоставимо с терапией базальным инсулином и готовыми смесями инсулина. Согласно результатам названного выше метаанализа, применение агонистов рецепторов ГПП-1 было более безопасно в отношении риска гипогликемий и не способствовало увеличению массы тела больных СД 2 типа по сравнению с терапией глинидами, ПСМ, тиазолидиндионами. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии СД 2 типа, безопасность в отношении массы тела на фоне терапии сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину и благоприятно отражается на гликемическом контроле. Поэтому при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа пристальное внимание уделяется комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 и метформина.

Эндокринология

Особый интерес представляет крупный метаанализ, посвященный изучению эффективности препаратов инкретин-направленной терапии (77 рандомизированных КИ) [24]. При отборе КИ в метаанализ учитывались следующие критерии:

- ✓ продолжительность исследований не менее 12 недель;
- ✓ количество пациентов в группе – не менее десяти;
- ✓ первичный параметр оценки – HbA1c;
- ✓ изменения в клиническом состоянии оценивались при добавлении одного сахароснижающего средства.

Большинство КИ были фазы III со средней продолжительностью 24–30 недель, в 85% из них участвовало не менее 90 пациентов

в каждой группе (среднее значение HbA1c 8,0–8,6%). Кроме того, в большинстве КИ пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию. Анализ эффективности лечения показал снижение HbA1c на фоне применения всех препаратов (рис. 1) [26]. В целом наиболее выраженное снижение HbA1c наблюдалось при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 по сравнению с ингибиторами ДПП-4.

Клинические возможности первого агониста ГПП-1 эксенатида

Среди агонистов рецепторов ГПП-1 первым и наиболее изученным лекарственным средством считается эксенатид (Баета®), обладающий всеми достоинствами ГПП-1 и применяемый в клинической практике в США с апреля 2005 г. В России препарат был зарегистрирован в ноябре 2006 г. Следует отметить, что эксенатид характеризуется большой доказательной базой по эффективному снижению HbA1c у пациентов с СД 2 типа, включая результаты рандомизированных КИ, исследований в реальных условиях и метаанализов баз данных [4, 16, 27–29].

Согласно результатам основных КИ, у пациентов с СД 2 типа лечение эксенатидом обеспечивает снижение уровня HbA1c на 0,5–1,7%. Причем по эффективности препарат не уступает препаратам

инсулина [30, 31]. В различных КИ доказано, что эффективность эксенатида сопоставима с таковой инсулина гларгина и двухфазного инсулина аспарт в рамках снижения уровней HbA1c к 26–52-й неделе терапии. Как видно из рис. 2, по основному конечному показателю в группах комбинированной терапии с препаратом эксенатид и в группах терапии двухфазным инсулином аспарт и инсулином гларгином снижение уровней HbA1c было одинаковым [5, 28, 31, 32].

Эксенатид обеспечивает снижение уровня HbA1c, главным образом воздействуя на постпрандиальную гипергликемию. При сравнении с двухфазным инсулином аспарт в КИ с участием пациентов с СД 2 типа, имевших неудовлетворительный контроль на фоне лечения метформином и ПСМ, в группе эксенатида достигнуто более выраженное снижение показателей постпрандиальной гликемии [31]. Однако в отличие от терапии эксенатидом применение инсулинотерапии привело к увеличению массы тела [5, 28, 31]. В частности, при сравнении с двухфазным инсулином аспарт средние показатели массы тела статистически достоверно различались между двумя группами уже на второй неделе от начала терапии, а к концу исследования (52-я неделя) эти различия составили $-5,5 \pm 0,2$ кг (95% ДИ $-5,9$ – $-5,0$ кг; $p < 0,001$) [31]. Кроме того, возросла масса тела у больных, получавших инсулин гларгин (в среднем на 1,8 кг [32] и на 3,0 кг [30]).

Как известно, сахароснижающая терапия нередко приводит к прибавке массы тела, что само по себе может влиять на эффективность лечения. С появлением агонистов рецепторов ГПП-1 у врачей впервые появилась возможность не только улучшить гликемический контроль, но и снизить риск увеличения массы тела у пациентов с СД 2 типа.

Обратите внимание: одним из побочных эффектов применения эксенатида может быть снижение массы тела (на 0,8 кг уже через две недели лечения [20] и до 3,1–3,6 кг

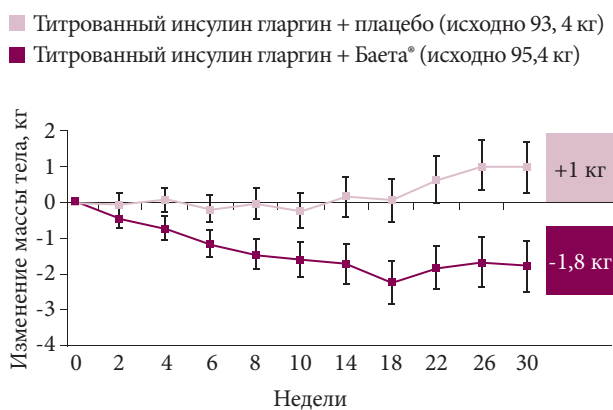


Рис. 1. Изменение массы тела пациентов с СД 2 типа при использовании комбинации эксенатида и базального инсулина

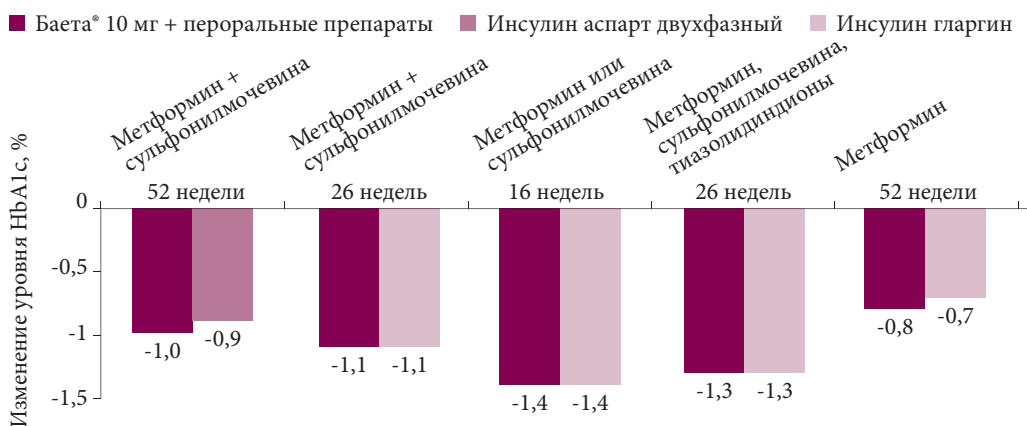


Рис. 2. Сравнительная эффективность препарата эксенатид (Баета®) в снижении уровня HbA1c



при более длительной терапии [17, 29]). Возможное снижение массы тела требует отдельного тщательного врачебного мониторинга с точки зрения безопасной скорости. В настоящее время эксенатид не относится к лекарственным средствам для лечения ожирения [33].

Результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида

СД 2 типа является хроническим заболеванием. Его лечение представляет длительный, пожизненный процесс. Для клинической практики интерес представляют результаты долгосрочных КИ эксенатида, в которых терапия лекарственным средством и наблюдение за пациентами продолжались до трех с половиной лет [34]. В когорте пациентов, продолжавших терапию эксенатидом на протяжении трех лет, отмечалось стойкое сохранение достигнутых уровней контроля гликемии со снижением HbA1c на 1% от исходного уровня ($p < 0,0001$). При этом значения HbA1c $< 7\%$ удалось добиться у 46% пациентов с СД 2 типа, а уровня $< 6,5\%$ – у трети больных. Отмечавшееся снижение массы тела имело безопасный темп и достигло $-5,3 \pm 0,4$ кг через три года применения эксенатида (по сравнению с исходным значением, $p < 0,0001$). С учетом сложных патофизиологических связей между СД 2 типа и ССЗ особое значение для всех используемых на практике, а также появляющихся на фармацевтическом рынке новых сахароснижающих лекарственных средств приобретает не только их способность обеспечивать надежный контроль гликемии, но и безопасность в отношении сердечно-сосудистого риска [8, 13, 15, 35]. Неоспоримо преимущество эксенатида в отношении низкого риска гипогликемии, что относится и к пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий (пожилой возраст, инсульт, инфаркт в анамнезе, снижение скорости клубочковой фильтрации). Наличие многочисленных сопутствующих заболеваний существ-

венно ограничивает врачей в выборе сахароснижающей терапии, особенно у пациентов с нарушением функции печени [8, 9]. Поскольку эксенатид в основном выводится почками, считается, что нарушение печеночной функции не изменяет концентрации эксенатида в крови [33].

Влияние эксенатида на функцию бета-клеток

Ключевой задачей при лечении СД 2 типа является достижение целевого гликемического контроля и предотвращение развития хронических осложнений заболевания. Для улучшения результатов лечения пациентов с СД 2 типа с патогенетических позиций крайне важно сохранение секреторной активности бета-клеток.

К сожалению, большинство применяемых сахароснижающих препаратов как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях не способны обеспечить длительное сохранение контроля гликемии в процессе лечения, поддержание функции бета-клеток, а также предупредить прогрессирование заболевания.

Секреция инсулина в течение первых десяти минут, известная как первая фаза инсулинового ответа, отсутствует у пациентов с СД 2 типа. Кроме того, утрата первой фазы инсулинового ответа считается ранним нарушением функции бета-клеток при СД 2 типа. Введение эксенатида восстанавливает или значительно усиливает как первую, так и вторую фазу инсулинового ответа у пациентов с СД 2 типа [33]. О восстановлении функции бета-клеток обычно судят по улучшению индекса НОМА-В (homeostasis model assessment – pancreatic B-cell function – гомеостатическая модель оценки функционирования бета-клеток) на фоне применения лекарственного средства. В подгруппе пациентов, завершивших трехлетний курс терапии эксенатидом, отмечалось достоверное улучшение показателя НОМА-В по сравнению с исходным значением (70,1 против 52,4%;

$p < 0,0001$) [34]. Аналогичные результаты получены в сравнительных исследованиях эксенатида и плацебо (на фоне терапии тиазолидиндионом) [36] и двухфазным инсулином аспарт [31]: в группах терапии эксенатидом наблюдалось улучшение индекса НОМА-В на 19% относительно исходных уровней [31, 36].

В другом рандомизированном КИ пациентам, получавшим терапию метформином, назначали эксенатид или инсулин гларгин [28]. Спустя год в обеих группах после 52 недель лечения наблюдалось одинаковое снижение уровня HbA1c (до 6,8%). Оценка функции бета-клеток показала, что аргинин-стимулированная секреция С-пептида во время гипергликемии увеличилась в 3,2 раза на фоне применения эксенатида и лишь в 1,31 раза – после терапии инсулином гларгином (различие между группами 2,46 раза; $p < 0,0001$). Однако через четыре недели после отмены эксенатида и инсулина гларгина показатели функции бета-клеток вернулись к исходным и достоверно не отличались между исследуемыми группами. Показатели HbA1c и массы тела также вернулись к исходным через три месяца после прекращения терапии. Полученные результаты позволяют предположить, что для сохранения благоприятных эффектов на функцию бета-клеток необходимо продолжение терапии эксенатидом. Данные о влиянии эксенатида на функцию бета-клеток у пациентов с СД 2 типа требуют дальнейшего изучения в долгосрочных КИ.

Другие аргументы в пользу эксенатида, применяемого у больных СД 2 типа

Эксенатид особенно привлекателен для пациентов с СД 2 типа с факторами риска сердечно-сосудистой патологии и ССЗ, поскольку характеризуется низким риском развития гипогликемии [33].

В настоящее время некоторые практические врачи рассматривают эксенатид в качестве альтернативы инсулинотерапии при

эндокринология

невозможности достижения целевого контроля гликемии ПСП у больных СД 2 типа. Поэтому следует остановиться на сравнении результатов указанных выше вариантов лечения.

В рандомизированном исследовании M.J. Davies и соавт. пациентам с СД 2 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, у которых не удавалось добиться компенсации двумя или тремя ПСП, назначали эксенатид или инсулин гларгин [30]. Спустя 26 недель лечения динамика уровней HbA1c в сравнении с исходными показателями была одинаковой в обеих группах (-1,25 [0,09]% и -1,26 [0,09]% соответственно; $p = 0,924$). Вместе с тем эффекты на массу тела пациентов были прямо противоположными (-2,73 кг в группе терапии эксенатидом и +2,98 кг в группе инсулина гларгина, $p < 0,001$). Причем в группе эксенатида более чем у половины пациентов удалось добиться снижения HbA1c до целевого уровня без повышения массы тела (53,4%), а в группе инсулина глар-

гина их доля составила лишь 19,8% ($p < 0,001$).

Анализ фармакоэкономических показателей продемонстрировал, что терапия эксенатидом ($n = 4090$), несмотря на более высокую стоимость препарата, сопровождается достоверно ($p < 0,0001$) меньшими общими медицинскими затратами и расходами на обслуживание пациентов в амбулаторной практике и в стационаре, на оказание неотложной медицинской помощи, а также обеспечивает сокращение затрат, связанных с лечением СД, по сравнению с инсулином гларгином ($n = 1660$) [37].

Перспективным направлением интенсификации сахароснижающей терапии признано сочетание агонистов рецепторов ГПП-1 и базального инсулина, целесообразность которого продемонстрирована в исследованиях.

В рандомизированном плацебоконтролируемом КИ J.V. Buse и соавт. изучали клиническую эффективность эксенатида у пациентов, получавших инсулин гларгин (≥ 20 Ед) в виде монотерапии или в комбинации со стабильной дозой метформина, пиоглитазона или их сочетания [26]. В течение 24 недель больные СД 2 типа ($n = 592$) в дополнение к сопоставимой в двух группах пероральной сахароснижающей терапии получали эксенатид (исходно HbA1c $8,32 \pm 0,85\%$, доза инсулина $0,51 \pm 0,28$ Ед/кг) или плацебо (исходно HbA1c $8,50 \pm 0,96\%$, доза инсулина $0,50 \pm 0,24$ Ед/кг) [38]. Дозы инсулина гларгина титровались с использованием алгоритма «лечение до цели» до достижения целевой гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л. В конце исследования уровень HbA1c значительно снизился в группе эксенатида на 1,74% по сравнению с 1,04% в группе плацебо ($p < 0,001$). Важным показателем в КИ является количество пациентов, достигших целевого контроля: уровень HbA1c $< 7,0\%$ отмечался у 60% пациентов в группе эксенатида и у 35% в группе плацебо, уровень HbA1c $< 6,5\%$ в группе эксенатида – у 40%, в группе плацебо – всего у 12% ($p < 0,001$ между группами сравнения) (рис. 3).

Применение эксенатида сопровождалось достоверно большим уменьшением постпрандиальной гликемии по сравнению с группой плацебо в дополнение к контролю гликемии натощак, который обеспечивало титрование дозы базального инсулина гларгина. Кроме того, терапия эксенатидом не привела к увеличению массы тела в сравнении с увеличением массы тела, отмеченным у пациентов группы плацебо (рис. 1).

Еще один принципиальный момент. Доказано, что комбинация эксенатида и базального инсулина не только высокоэффективна, но и безопасна в лечении СД 2 типа.

Веским доводом для широкого использования комбинации эксенатида и базального инсулина в клинической практике является то, что она помогает эффективнее достигать целей с меньшими дозами базального инсулина (рис. 4).

Кому показана терапия эксенатидом

В первую очередь такая терапия показана пациентам с СД 2 типа с сопутствующим ожирением, не достигающим индивидуальных целевых показателей на монотерапии метформина, при непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к его применению; пациентам, получающим рациональную комбинированную терапию традиционными ПСП, но не достигающим компенсации углеводного обмена. Возможна другая клиническая ситуация: пациенты СД 2 типа с высоким риском гипогликемии и пациенты, у которых неудовлетворительный контроль связан в большей степени с постпрандиальной гипергликемией. Наконец, пациенты с недостаточным контролем гликемии на ПСП (уровень HbA1c $< 9,0\%$). Рассматривается как этап лечения, предшествующего назначению инсулина, когда наряду с контролем гликемии удержание массы тела – основная цель лечения.

Рекомендуемые дозы препарата

Напомним режим дозирования препарата: эксенатид вводится

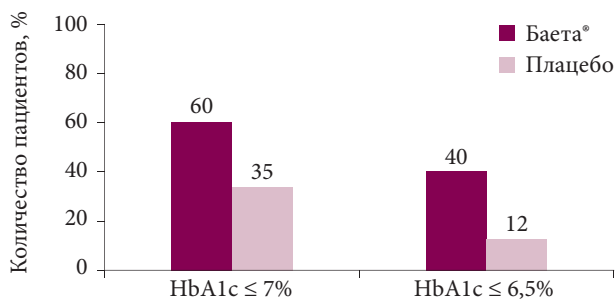


Рис. 3. Пациенты с СД 2, достигшие HbA1c $\leq 7\%$ и $\leq 6,5\%$ к 30-й неделе на фоне терапии эксенатидом и базальным инсулином

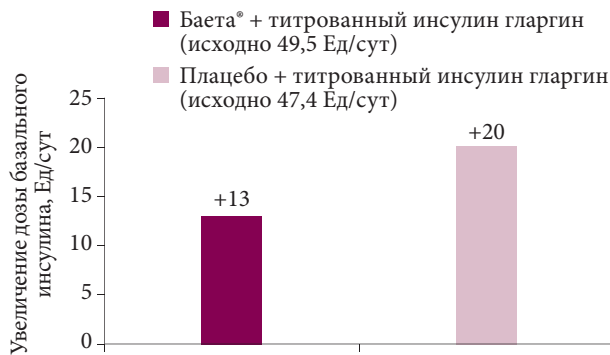


Рис. 4. Увеличение дозы базального инсулина к 30-й неделе при применении комбинации эксенатида и базального инсулина

эффективный контроль HbA_{1c} *

низкий риск гипогликемий*

уменьшение аппетита*



ОДОБРЕНО*
комбинированное применение
с базальным инсулином

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БАЕТА®

Регистрационный номер: ЛС-002221
Торговое название препарата: БАЕТА®
Международное непатентованное название (МНН):
Эксенатид
Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Монотерапия
Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.
Комбинированная терапия
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидину, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидинона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза
- Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка
- Беременность и грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА® у детей не установлена)
- Острый панкреатит

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат БАЕТА® вводится подкожно в область бедра, живота или плеча. Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 60-минутного периода времени перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы.

Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА® можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки. При совместном назначении препарата БАЕТА® с метформин, тиазолидином или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидинона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии. В случае комбинации препарата БАЕТА® с препаратом инсулина может потребоваться снижение дозы препарата инсулина с целью снижения риска гипогликемии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* (≥10%); *часто* (≥1%, <10%); *нечасто* (>0,1%, <1%); *редко* (>0,01%, <0,1%); *очень редко* (<0,01%).
Очень часто – кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита, головокружение; редко – кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение).
При применении препарата БАЕТА® в качестве монотерапии, частота возникновения случаев гипогликемии составляла 5% по сравнению с 1% плацебо.
Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными.
Комбинированная терапия
Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* (≥10%); *часто* (≥1%, <10%); *нечасто* (>0,1%, <1%);

редко (>0,01%, <0,1%); *очень редко* (<0,01%). Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины), кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – диспепсия, дрожь, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; редко – сонливость, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови); очень редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови при одновременном применении варфарина и эксенатид, нечасто сопровождающегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными и купировались пероральным приемом углеводов.
В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не влияя повседневной активности.

Спонтанные постмаркетинговые сообщения

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция (очень редко).
Нарушения питания и обмена веществ: дегидратация; обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.
Нарушения со стороны нервной системы: диспепсия, сонливость.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: отрыжка, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко; в том

числе, в очень редких случаях – некротизирующий или геморрагический).

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: изменение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: макулезные кожные высыпания, папулезные кожные высыпания, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алоpecia.

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях: повышение международного нормализованного отношения (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечений.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 2,4 мл. По одной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности. Препарат имеет противопоказания, перед применением ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для медицинских работников. Для получения необходимой информации обращайтесь в российское представительство компании ООО «АстраЗенка Формасистемс»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета® (раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 2,4 мл). Регистрационное удостоверение ЛС – 002221 (изменение № 6) от 03/10/2014. BYE 581_620_011-12/11/2014

подкожно в дозе 5 мкг два раза в сутки. Через месяц после начала лечения доза препарата может быть повышена до 10 мкг два раза в сутки с целью дальнейшего улучшения контроля гликемии. Инъекции препарата проводятся в течение 60 минут до приема пищи. При комбинации эксенатида с метформином или тиазолидиндионами их дозу можно не менять. Тем не менее при сочетании с секретагогами может потребоваться снижение дозы для уменьшения риска гипогликемии. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–80 мл/мин) проводить коррекцию дозы не требуется. При СКФ менее 30 мл/мин эксенатид следует отменить.

При присоединении эксенатида к инсулинотерапии необходимо рассматривать возможность снижения дозы инсулина. В исследовании КИ J.V. Buse и соавт. добавление эксенатида к сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, получавших базальный инсулин, зависело от исходного уровня HbA1c [26, 39]. Пациентам с уровнем HbA1c выше целевого значения, но не более 8% дозу базального инсулина (гларгин) рекомендовалось снижать на 20% для минимизации риска развития гипогликемии. В то же время пациентам с уровнем HbA1c выше 8% продолжали терапию инсулином в прежних дозах. При назначении эксенатида необходимо следовать рекомендуемым дозам (старт с 5 мкг два раза

в сутки в течение четырех недель с последующим повышением дозы препарата до поддерживающей дозы 10 мкг два раза в сутки).

Заключение

Эффективность терапии СД 2 типа остается актуальным вопросом эндокринологии, поскольку число больных в России, как и в других странах мира, растет эпидемическими темпами. Весомый вклад в решение этой острой медико-социальной проблемы внесло появление эксенатида – первого представителя нового класса лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов. Таким образом, открылись новые перспективы проведения патофизиологически обоснованной терапии СД 2 типа. ❀

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233. № 1. P. 104–112.
3. NIDDK. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/stroke/> accessed May 2013.
4. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
5. Barnett A.H., Burger J., Johns D. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 11. P. 2333–2348.
6. Tahrani A.A., Bailey C.J., Del Prato S., Barnett A.H. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9786. P. 182–197.
7. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
8. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
9. Bennett W.L., Odelola O.A., Wilson L.M. et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156. № 1. Pt. 1. P. 27–36.
10. Thong K.Y., Jose B., Sukumar N. et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 8. P. 703–710.
11. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. Suppl. 3. P. S38–48.
12. Kurukulasuriya L.R., Sowers J.R. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors // *Cardiovasc. Diabetol.* 2010. Vol. 9. № 45.
13. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
14. Boucher J.L., Hurrell D.G. Cardiovascular disease and diabetes // *Diabetes Spectrum*. 2008. Vol. 21. № 3. P. 154–155.
15. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // *Eur. Heart. J.* 2013. Vol. 34. № 31. P. 2436–2443.
16. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. № 12. P. 728–742.
17. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
18. Malone J., Trautmann M., Wilhelm K. et al. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009. Vol. 18. № 3. P. 359–367.
19. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // *Сахарный диабет*. 2005. Т. 31. № 2. С. 34–41.
20. DeFronzo R.A., Okerson T., Viswanathan P. et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric



- intake: a randomized, cross-over study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 10. P. 2943–2952.
21. Herzberg-Schäfer S., Heni M., Stefan N. et al. Impairment of GLP-induced insulin secretion: role of genetic background, exenatide type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. Suppl. 3. P. 85–90.
 22. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // *Cleve. Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76. Suppl. 5. P. S28–38.
 23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. 6-й вып. М., 2013.
 24. Aroda V.R., Henry R.R., Han J. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review // *Clinical. Therapeutics.* 2012. Vol. 34. № 6. P. 1247–1258.
 25. Liu S.C., Tu Y.K., Chien M.N., Chien K.L. Effect of anti-diabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 9. P. 810–820.
 26. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C. et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 103–112.
 27. Викулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретина эксенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum.* 2008. Т. 10. № 9. С. 2–7.
 28. Bunck M.C., Diamant M., Cornér A. et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 5. P. 762–768.
 29. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in anti-diabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 8. P. 1448–1460.
 30. Davies M.J., Donnelly R., Barnett A.H. et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 12. P. 1153–1162.
 31. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
 32. Heine R.J., van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 8. P. 559–569.
 33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета с учетом изменений 1–6. Регистрационное удостоверение № ЛС 002221 от 09.06.2011.
 34. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 275–286.
 35. Zoungas S., Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1212. № 1. P. 29–40.
 36. Zinman B., Hoogwerf B.J., Durán García S. et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 7. P. 477–485.
 37. Misurski D., Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S. A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine // *Appl. Health. Econ. Health. Policy.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 245–254.
 38. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 1083–1091.
 39. Tobin G.S., Cavaghan M.K., Hoogwerf B.J., McGill J.B. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 12. P. 1147–1157.

Byetta: Yesterday, Today, Tomorrow

Ye.V. Biryukova, T.R. Yakubova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease associated with the development of micro- and macrovascular complications, and their prevention represents an important task for the modern medicine. The key arms of T2D pathogenesis, novel pathophysiologically-justified approaches to its treatment including application of incretin-inducing medicinal products are discussed. The results of the main clinical studies on using exenatide as the first glucagon-like peptide-1 agonist are presented.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, incretin-targeted therapy, exenatide, hypoglycemia



Двойная антитромбоцитарная терапия острого коронарного синдрома: что применимо у пациентов с сахарным диабетом

О.В. Аверков, Е.Е. Тюлькина, Е.П. Павликова

Адрес для переписки: Олег Валерьевич Аверков, oleg.averkov@gmail.com

В настоящее время в составе двойной антитромбоцитарной терапии у большинства больных применяются ацетилсалициловая кислота и тикагрелор. Тикагрелор является препаратом первого выбора у пациентов с острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, сахарный диабет, тикагрелор

Введение

В развитии и исходах острого коронарного синдрома (ОКС) ведущая роль отводится острому тромбозу одной из ветвей коронарной артерии сердца. Участие тромбоцитов в образовании тромбоза предопределило достижения антитромбоцитарной терапии в улучшении исходов ОКС. Основу подобной терапии составляет ацетилсалициловая кислота (АСК). Ее подавляющее действие на активность тромбоцитов при

ОКС считается недостаточным. Его усиливают, используя блокаду P2Y₁₂- и/или GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.

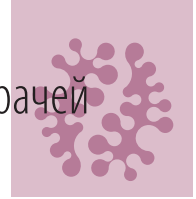
История вопроса

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), сочетающая в себе АСК и блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, считается обязательным компонентом лечения абсолютного большинства пациентов с любым вариантом ОКС [1–4]. Долгое время единственным

вариантом ДАТТ при ОКС оставалось сочетание АСК и клопидогрела. Последний, имея серьезную доказательную базу при ОКС, стал мишенью для сравнения с новыми антиагрегантами в крупных исследованиях. Результаты этих исследований оказались во многом успешными для новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, тикагрелора и прасугрела.

ДАТТ: балансирование между эффективным снижением риска ишемических событий и избытком кровотечений

В прошедшее десятилетие стало очевидно, что одним из важнейших условий для усиления антитромбоцитарной терапии является ее безопасность, прежде всего в отношении кровотечений. В XXI веке геморрагической безопасности любого антитромботического лечения придается



особое значение. Выяснилось, что крупные кровотечения не только несут в себе непосредственную угрозу для жизни больных, но и способны многократно увеличивать риск развития ишемических событий и даже смерти от них [5–7]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений лежит целая цепь событий. Среди них вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза, и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботическое лекарство может оказаться как минимум бесполезным: количество предотвращенных ишемических событий со смертельным исходом может быть уравновешено смертельными исходами, вызванными кровотечениями. В худшем случае число смертей, прямо или опосредованно связанных с кровотечениями, может превысить число предотвращенных смертей от ишемических событий, например от инфаркта миокарда (ИМ). Целесообразность антитромботического вмешательства заключается прежде всего в его влиянии на смертность. При снижении риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ишемических событий над вредом, наносимым избытком кровотечений, очевидно, что оправдывает применение лекарственного средства, даже когда его влияние на риск смертельных событий невелико. Длительность истории успешного снижения риска смерти при ИМ и нестабильной стенокардии превышает четверть века. В серии испытаний АСК у пациентов с нестабильной стенокардией, показавших сходное и убедительное снижение частоты ИМ и смерти (в сумме), статистически значимое снижение общей смертности продемонстрировано только в одном исследовании. Это исследование

было проведено в начале 1980-х гг. в Канаде [8]. В нем использовали очень высокую дозу АСК – 325 мг четыре раза в день. Сравнимое лечение (АСК или плацебо) начиналось в пределах восьми дней после поступления в стационар и продолжалось в среднем 18 месяцев. За этот период смертельные исходы были зарегистрированы у 12 из 276 больных, получавших АСК, и у 27 из 279 принимавших плацебо. Разница в частоте смертельных исходов оказалась статистически значимой.

Наиболее убедительно эффективность АСК при ИМ была продемонстрирована в исследовании ISIS-2 [9]. В нем АСК (162 мг/сут 35 дней) снижала риск смерти по сравнению с плацебо. Для предотвращения одной смерти оказалось необходимым подвергнуть лечению АСК 40 больных. Разница в смертности в пользу АСК в сравнении с плацебо сохранялась и при десятилетнем наблюдении за пациентами [10].

Начало ДАТТ при ОКС связано с успешной оценкой клопидогрела в нескольких клинических исследованиях. В исследовании CURE [11] включались больные ОКС без подъема сегмента ST. Нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг внутрь) или плацебо назначали немедленно после рандомизации. Впоследствии пациенты продолжали принимать клопидогрел (75 мг в день) или плацебо от трех до 12 месяцев (средняя продолжительность лечения – девять месяцев). К концу наблюдения количество конечных точек в группе больных, получавших комбинацию клопидогрела и АСК, оказалось меньше, чем в группе сравнения (9,3 и 11,4% соответственно; $p = 0,001$). Частота сердечно-сосудистых смертей (5,1 и 5,5% соответственно) достоверно не различалась.

В исследовании CLARITY [12] включались больные до 75 лет в пределах 12 часов от появления ИМ с подъемами сегмента ST на электрокардиограмме. Всем больным назначали АСК. Предполагалось также применение тромболитика и при наличии показа-

ний антикоагулянта. Наблюдение продолжалось 30 суток с момента рандомизации. Первичная конечная точка исследования включала выявленные при ангиографии случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, смерти от всех причин или рецидив ИМ до выполнения запланированной коронарографии. Первичная конечная точка зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо и в 15% случаев в группе клопидогрела ($p < 0,001$). Преимущественно ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах. И они были получены в проводимом одновременно с исследованием CLARITY крупномасштабном китайском испытании клопидогрела COMMIT-CCS2 [13]. В нем участвовало 45 852 больных, получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и плацебо. Медиана продолжительности применения препарата составила 15 дней (у выживших). В исследовании отмечалось достоверное снижение частоты суммы событий, составивших главную конечную точку (смерть, рецидив инфаркта и инсульт). Кроме того, выявлено достоверное снижение смертности больных (на 7%).

Новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и их способность влиять на риск неблагоприятных исходов у больных ОКС

Два препарата, действующие на те же рецепторы, что и клопидогрел, во многом обоснованно претендуют на его место в лечении больных ОКС. Основные аргументы в пользу прасугрела как средства для лечения больных ОКС появились в ходе исследования TRITON-TIMI 38. В нем сравнивали эффекты клопидогрела и прасугрела у 13 608 пациентов с обоими вариантами ОКС, получавших лечение с помощью внутрисосудистой коронарной процедуры [14]. Длительность лечения и наблюдения достигала 15 месяцев. В группе пациентов, принимавших прасугрел,

эндокринология

в отличие от группы пациентов, получавших клопидогрел, частота конечной точки (суммы сердечно-сосудистых смертей, ИМ или инсульта) была меньше (9,9 и 12,1% соответственно; $p < 0,001$). Преимущество прасугрела обеспечивалось снижением риска ИМ: 475 (7,3%) случаев в группе прасугрела и 620 (9,5%) случаев в группе клопидогрела ($p < 0,001$). Частота инсультов была практически идентичной – 60 (1%) и 61 (1%) случаев соответственно. Разница в частоте сердечно-сосудистых смертей была минимальной и статистически незначимой: 133 (2,1%) в группе прасугрела и 150 (2,4%) – в группе клопидогрела. Общая смертность в сравниваемых группах: 188 (3%) случаев в группе прасугрела и 199 (3,2%) – в группе клопидогрела. У больных, принимавших прасугрел, достоверно чаще, чем у больных, получавших клопидогрел, регистрировались кровотечения (2,4 против 1,8%; $p = 0,01$), в том числе угрожающие жизни (1,4 против 0,9%; $p < 0,01$) и кровотечения со смертельным исходом (0,4 против 0,1%; $p < 0,002$). Анализ результатов позволил выявить подгруппы, в которых прасугрел был опаснее клопидогрела. Это лица с перенесенным инсультом и больные старше 75 лет. При практически идентичной разнице в частоте комбинированной конечной точки в каждом из вариантов ОКС (с подъемом и без подъема ST) отмечалось заметно меньшее число смертельных исходов в подгруппе больных с подъемом сегмента ST, получавших прасугрел. Одновременно наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению смертности на фоне приема прасугрела в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Таким образом, прасугрел как одно из звеньев развития ДАТТ с точки зрения влияния его на смертность представляется скорее тупиком, чем ступенью в эволюции антиагрегантной терапии ОКС. Последующее сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела в лечении пациентов с ОКС без подъема сегмента ST,

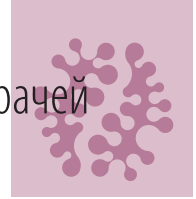
не подвергавшихся инвазивному вмешательству, показало, что применение прасугрела в составе продолжительной терапии больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в остром периоде заболевания, не имеет преимуществ перед использованием клопидогрела [15].

Наиболее весомыми по влиянию на смертность следует признать результаты оценки основного конкурента прасугрела – тикагрелора, полученные в ходе исследования PLATO [16]. В нем 18 624 больных, госпитализированных с ОКС (с подъемами или без подъемов сегмента ST), с помощью двойного слепого метода и рандомизации были разделены на две группы. В одной из них применялось стандартное лечение, компонентом которого был клопидогрел (300 мг нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг в сутки), в другой вместо клопидогрела применяли тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг два раза в сутки). Длительность сравнения составила около 12 месяцев. Основная конечная точка наблюдения включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В итоге суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у принимавших клопидогрел (отношение рисков (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,92; $p < 0,001$). Выявлены и другие значимые отличия, включая разницу по частоте ИМ (5,8% в группе тикагрелора и 6,9% в группе клопидогрела; $p = 0,005$), смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0 против 5,1% соответственно; $p = 0,001$). Наиболее убедительным аргументом в пользу тикагрелора следует считать меньшую частоту случаев смерти от любых причин (4,5% в группе тикагрелора против 5,9% в группе клопидогрела; $p < 0,001$). Снижение общей смертности у больных ОКС на 1,5% уникально с учетом того, что оно зарегистрировано в условиях сравнения не с плаце-

бо, а с активным антитромбоцитарным препаратом с доказанной эффективностью в отношении снижения смертности. Убедительное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах больных с подъемом сегмента ST, прошедших инвазивное и консервативное лечение. Наиболее выраженным это снижение было в подгруппе больных, подвергнутых в ходе исследования коронарному шунтированию. Снижение риска ишемических событий на фоне применения тикагрелора достигнуто без статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических осложнений (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела; $p = 0,43$).

Существует точка зрения, согласно которой большинство позитивных эффектов тикагрелора, как и его негеморрагических побочных действий, не связано с блокадой тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату [17]. Еще одна гипотеза, связанная со снижением смертности, – потенциальное взаимодействие со статинами, широко используемыми у больных ОКС. Согласно фармакодинамическим характеристикам, тикагрелор способен усиливать действие ряда статинов, в частности тех, которые метаболизируются с помощью CYP3A4. Исходя из анализа подгрупп в исследовании PLATO, преимущество тикагрелора перед клопидогрелом было особенно заметным у больных, получавших гиполлипидемическую терапию. Еще одна гипотеза основана на обратимом взаимодействии тикагрелора с рецепторами тромбоцитов, благодаря которому тикагрелор перераспределяется между всеми тромбоцитами в кровотоке.

Таким образом, в отличие от клопидогрела тикагрелор блокирует новые тромбоциты сразу после их появления, а не после приема очередной дозы препарата. Это перераспределение тикагрелора между тромбоцитами рассматривается как механизм дополнительного снижения смертности [18], в част-



ности, у больных, подвергнутых коронарному шунтированию.

В целом в случае улучшения выживаемости больных понимание конкретного механизма, ответственного за снижение смертности, не так существенно, как в случае с поиском механизмов развития нежелательных эффектов. Лекарство, улучшающее выживаемость больных, имеет право на приоритетное использование, даже когда процесс улучшения выживаемости необъясним.

Возможности ДАТТ у больных с сахарным диабетом

Больные сахарным диабетом (СД) имеют повышенный риск сердечно-сосудистых, в том числе повторных атеротромботических, событий [19]. Тромбоциты больных СД характеризуются повышенной реактивностью, обусловленной нарушением сразу нескольких механизмов их активации, включая повышенную экспрессию рецепторов на поверхности клеток и передачу сигнала внутри тромбоцитов [20–22]. Эти нарушения обуславливают не только высокую частоту неблагоприятных исходов у больных ОКС с СД, но и большую долю больных СД с неполноценным ответом на ДАТТ (при сравнении с больными без СД) [23–26]. У пациентов с ОКС присутствие фонового СД любого типа ведет к особенно высокой частоте ишемических событий, включая смерть. Наличие СД служит сильнейшим независимым предиктором неблагоприятного исхода как в период госпитализации, так и при длительном наблюдении [27]. Негативное влияние СД на течение ОКС прослеживается во всем спектре ОКС и при различных стратегиях ведения больных, включая консервативно леченные нестабильную стенокардию и ИМ без подъема ST [11], ИМ с подъемом сегмента ST с реперфузией в виде тромболизиса [28] и раннее использование чрескожных внутрикоронарных вмешательств при обоих вариантах ОКС [29, 30]. У больных ОКС с СД чаще встречаются сердечно-сосудистые факторы риска, сопут-

ствующие заболевания и неполноценное лечение [31].

Отметим, что исследований, специально посвященных оценке эффективности и безопасности ДАТТ у больных ОКС с СД, нет. Представления о возможностях усиленной ДАТТ у такой категории больных основаны прежде всего на результатах изложенных выше крупных исследований. В них доля больных с СД настолько велика, что позволила представить результаты оценки ДАТТ у больных с ОКС и СД в виде отдельных публикаций. Так, в исследовании TRITON-TIMI 38 [32] главная конечная точка при использовании прасугрела регистрировалась реже, чем при использовании клопидогрела (12,2 и 17,0% соответственно; ОР 0,70; $p < 0,001$). Это преимущество прасугрела прослеживалось у больных СД, получавших (14,3 и 22,2% соответственно; ОР 0,63; $p = 0,009$) и не получающих инсулин (11,5 и 15,3% соответственно; ОР 0,74; $p = 0,009$). Несмотря на высокую частоту крупных кровотечений у больных СД и то, что СД является фактором риска кровотечений у данной категории больных, клопидогрел не имел зарегистрированного в исследовании в целом преимущества перед прасугрелом. Крупные кровотечения отмечались у 2,5% больных, получавших клопидогрел, и у 2,6% пациентов, принимавших прасугрел (ОР 1,06; $p = 0,81$).

В подгруппе больных СД прасугрел снижал риск тромбоза стента (с 3,6% в группе клопидогрела до 2% в группе прасугрела; ОР 0,31; $p = 0,008$). Все эти преимущества прасугрела представляют для российских врачей исключительно познавательный интерес, поскольку препарат отсутствует в стране. Напротив, его основной конкурент тикагрелор широко используется при ОКС и имеет основания для использования у больных с ОКС и СД [33].

4662 больных в исследовании PLATO имели подтвержденный СД, 1036 получали инсулин. У больных СД при использовании тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) отмечалось снижение риска ишемических событий, сопоставимое со снижением риска в исследовании в целом и со снижением риска в подгруппе больных без СД. Снижался риск развития главной конечной точки (ОР 0,88; 95% ДИ 0,76–1,03), общей смертности (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,01), тромбоза стента (ОР 0,65; 95% ДИ 0,36–1,17). Достигалось это без увеличения риска крупных кровотечений. Преимущество тикагрелора сохранялось и в подгруппе больных, получавших инсулин. Несмотря на большую амплитуду снижения риска ишемических событий у больных с СД, получавших прасугрел (см. рисунок), говорить о преиму-

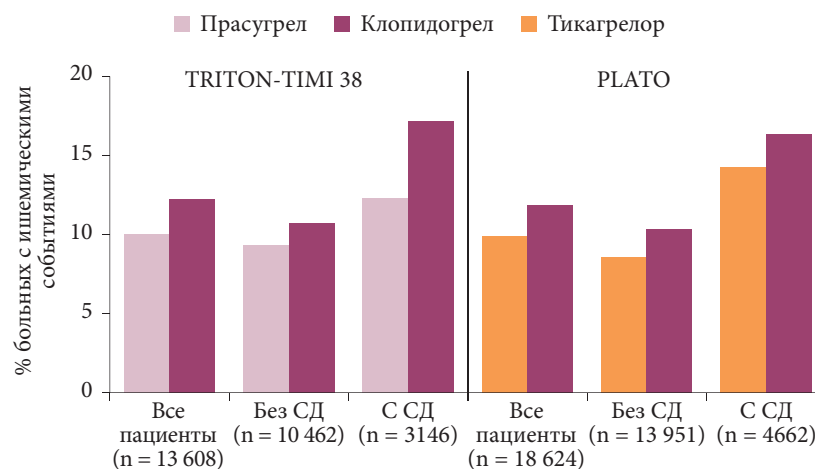


Рисунок. Риск ишемических событий у больных ОКС в исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO в подгруппах пациентов с СД и без СД

Эндокринология

шестве прасугрела перед тикагрелором на основании подобного сравнения неправомерно. Прямое сравнение фармакодинамических характеристик тикагрелора и прасугрела у больных с СД указывает на преимущество тикагрелора.

В проспективном слепом перекрестном исследовании участвовали 30 больных с ОКС и СД. Оценка реактивности тромбоцитов, проводимая с помощью VerifyNow, через 15 дней использования стандартных доз тикагрелора и прасугрела выявила лучшее подавление активности тромбоцитов на фоне применения тикагрелора (45,2 PRU [95% ДИ 27,4–63,1]) по сравнению с использованием прасугрела (80,8 PRU [95% ДИ 63,0–98,7]) ($p = 0,001$).

В другом исследовании 100 больных СД, подвергнутых чрескормному коронарному вмешательству в связи с ОКС, были рандомизированы на группу

прасугрела (60 мг) и группу тикагрелора (180 мг) [34]. Оценка активности тромбоцитов через 6–18 часов после нагрузочной дозы с помощью метода VASP показала преимущество тикагрелора. При его использовании индекс VASP составил $17,3 \pm 14,2$, что оказалось существенно ниже ($p = 0,009$), чем на фоне применения прасугрела ($27,7 \pm 23,3\%$). Сохранение высокой активности тромбоцитов (VASP $\geq 50\%$) на фоне лечения отмечалось у 6% больных, получавших тикагрелор, и у 16% пациентов, принимавших прасугрел ($p = 0,2$).

Разумеется, клиническое значение фармакодинамических преимуществ тикагрелора перед прасугрелом у больных ОКС и СД может быть проверено только в крупном исследовании со сравнением частоты ишемических событий. Но проблема выбора второго антиагреганта в дополнение к АСК

у больных ОКС и СД в России решена на другом уровне. Таким препаратом является тикагрелор, поскольку прасугрел в нашей стране отсутствует.

Заключение

Эволюция антитромбоцитарной терапии острых коронарных синдромов достигла уровня, при котором мерой целесообразности применения конкретного лекарственного средства становится его способность влиять на смертность. В настоящее время на вершине эволюции в составе двойной антитромбоцитарной терапии, обязательной для большинства больных, находится АСК в сочетании с тикагрелором. Каждый из них оказывает существенное влияние на смертность. Тикагрелор является препаратом первого выбора у больных с острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом. ❀

Литература

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 127. № 4. P. 529–555.
3. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. № 23. P. 2999–3054.
4. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2014. Vol. 130. № 25. P. 2354–2394.
5. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2006. Vol. 114. № 8. P. 774–782.
6. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 655–661.
7. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the AQUIITY trial // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. № 12. P. 1457–1466.
8. Cairns J.A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. № 22. P. 1369–1375.
9. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* 1988. Vol. 2. № 8607. P. 349–360.
10. Baigent C., Collins R., Appleby P. et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *BMJ.* 1998. Vol. 316. № 7141. P. 1337–1343.
11. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.
12. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 12. P. 1179–1189.



ПОЧУВСТВУЙ БУДУЩЕЕ. НАЧНИ СЕЙЧАС

Новый взгляд на антиагреганты

 **БРИЛИНТА®**
тикагрелор таблетки

Информация для работников здравоохранения. Имеются противопоказания.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

000 АстраЗенека Фармасьютикалз 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99. Факс +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
BRI-285.601,011 -11/08/2014

AstraZeneca 



13. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9497. P. 1607–1621.
14. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 20. P. 2001–2015.
15. Roe M.T., Armstrong P.W., Fox K.A. et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 14. P. 1297–1309.
16. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 11. P. 1045–1057.
17. Serebruany V.L., Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 7. P. 764–767.
18. Schneider D.J. Mechanisms potentially contributing to the reduction in mortality associated with ticagrelor therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. № 6. P. 685–687.
19. Lüscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 13. P. 1655–1661.
20. Stratmann B., Tschöpe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2005. Vol. 2. № 1. P. 16–23.
21. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 8. P. 1476–1485.
22. Ferroni P., Basili S., Falco A., Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. № 8. P. 1282–1291.
23. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 8. P. 2430–2435.
24. Geisler T., Anders N., Paterok M. et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 372–374.
25. Serebruany V., Pokov I., Kuliczowski W. et al. Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100. № 1. P. 76–82.
26. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 4. P. 531–540.
27. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // *Circulation*. 2000. Vol. 102. № 9. P. 1014–1019.
28. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30. № 1. P. 171–179.
29. Roffi M., Topol E.J. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. № 3. P. 190–198.
30. Stuckey T.D., Stone G.W., Cox D.A. et al. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial) // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. № 1. P. 1–7.
31. Brogan G.X. Jr., Peterson E.D., Mulgund J. et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 1. P. 9–14.
32. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 // *Circulation*. 2008. Vol. 118. № 16. P. 1626–1636.
33. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 24. P. 3006–3016.
34. Laine M., Frère C., Toesca R. et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study // *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 111. № 2. P. 273–278.

Dual Antiplatelet Therapy of Acute Coronary Syndrome: What is Applicable in Patients with Diabetes Mellitus

O.V. Averkov, Ye.Ye. Tyulkina, Ye.P. Pavlikova

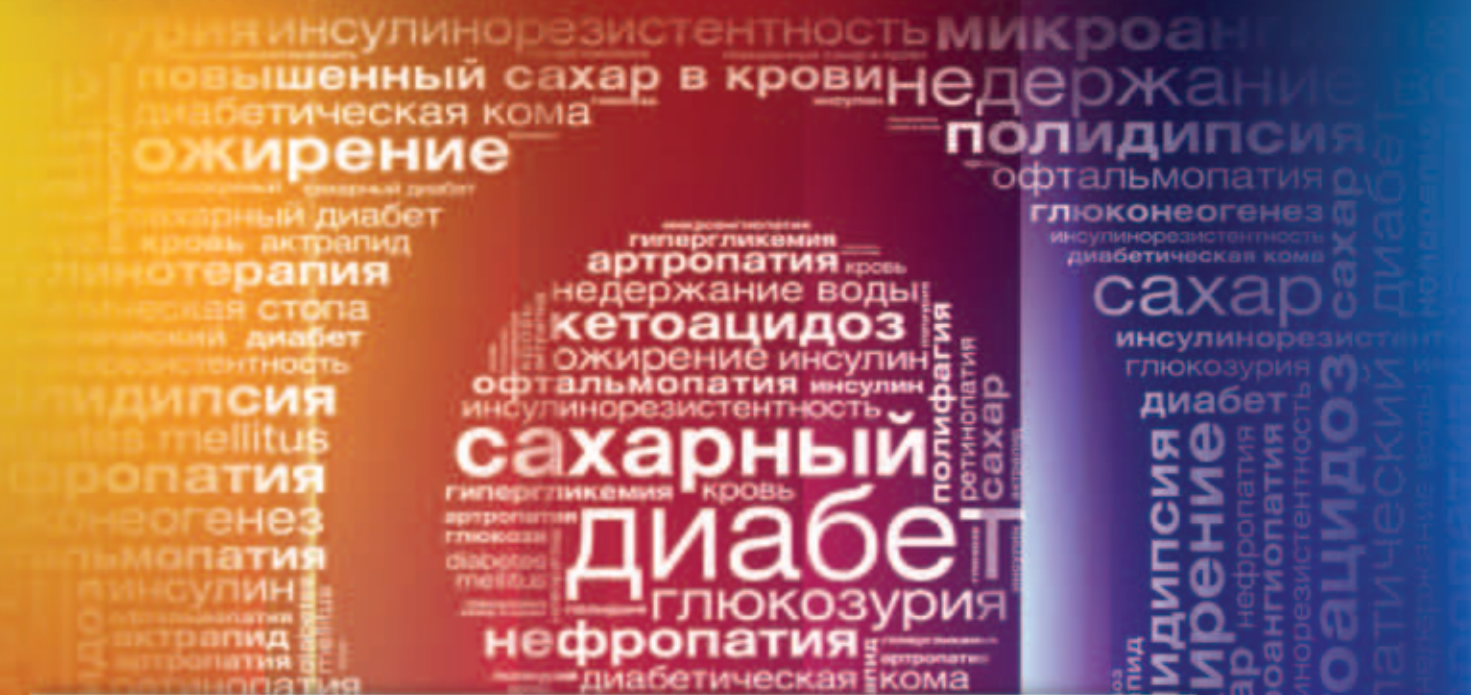
Filatov City Clinical Hospital № 15
Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Oleg Valeryevich Averkov, oleg.averkov@gmail.com

Currently, as part of dual antiplatelet therapy in most patients used acetylsalicylic acid and ticagrelor. Ticagrelor is the drug of first choice in patients with acute coronary syndrome and concomitant diabetes.

Key words: antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, ticagrelor

8 апреля, 2015



Научно-практическая конференция Многофакторная терапия сахарного диабета 2 типа

Председатели конференции

Мкртумян Ашот Мусаелович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Петунина Нина Александровна - заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

Основные темы для обсуждения:

- Новые медицинские технологии в лечении диабета;
- Эпидемиология сахарного диабета типа 2 и метаболического синдрома;
- Эволюция подходов к инсулинотерапии;
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты;
- Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета;
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений.

Место проведения конференции:

г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2).
Проезд до ст. метро Смоленская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работы выставки с 09.00

Начало научной программы конференции в 10.00

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Технический организатор

EEC Medical
Educational Event Coordinator

... мгновения, проведенные с близкими, —
это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН
КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший
снижение общей смертности в первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca 

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA)
¹Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE 723-307-011 27/03/2015

ИНСТРУКЦИЯ по
применению
лекарственного препарата
для медицинского применения
Регистрационный номер: П
N015644/01 Состав Каждая таблетка
содержит активного вещества: розувастати-
на 10, 20 или 40 мг в виде розувастатина кальция,
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидеми-
ческое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор
Терапевтический эффект развивается в течение одной недели
после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения
достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный
терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается
при регулярном приеме препарата. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ * Первичная гиперхолесте-
ринемия по Фредриксону (тип Iа, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или
смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикамен-
тозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. *
Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например,
ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону)
в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у
пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. * Первичная профилактика основных
сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических
признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин,
повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска,
таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из
компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности
трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней
границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин)* миопатия * одновременный прием циклоспри-
на * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным
к развитию миотоксических осложнений * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция
(препарат содержит лактозу) Для таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов
препарата * одновременный прием циклосприна * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов
контрацепции * заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и
любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени
тяжести (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на фоне
приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя * состояния,
которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный прием фибратов * пациентам
азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит
лактозу) СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывая целиком, запивая водой.
Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов,
начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна
составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с
умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг
рекомендуемая начальная доза для пациентов монгольской расы составляет 5 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Побочные эффекты,
наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при
применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый
характер. Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC
розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом
цитохромом P450. СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР –
товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека. ©ASTRAZENECA 2010


розувастатин
объединяет поколения