



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Инициация терапии сахарного диабета 2 типа: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа неуклонно увеличивается во всем мире. Согласно прогнозам экспертов Международной федерации диабета, к 2045 г. число таких больных может достичь 629 млн. Однако масштабность проблемы еще более значительна, поскольку помимо официально зарегистрированных больных у части населения сахарный диабет не диагностирован, а также уже имеется нарушение толерантности к глюкозе или гликемии натощак. Именно поэтому, несмотря на большой арсенал противодиабетических средств, поиск максимально эффективных и безопасных (в отношении увеличения массы тела и гипогликемии) способов лечения продолжается. В статье представлены данные о препарате из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 дапаглифлозине и его фиксированной комбинации с метформинем МВ (Сигдуо Лонг). Их применение не только позволяет эффективно корректировать гипергликемию, но и дает дополнительные преимущества в виде повышения приверженности лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, дапаглифлозин, метформин, приверженность лечению, Сигдуо Лонг

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения – распространенность патологии достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и развивающихся странах [1].

На 1 января 2017 г. общее число больных СД составило 425 млн,

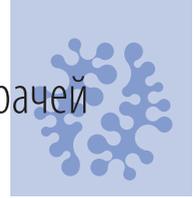
из них 123 млн старше 65 лет, 327 млн в возрасте от 20 до 64 лет. Согласно прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), уровень заболеваемости к 2045 г. увеличится до 629 млн. При этом количество пациентов с СД старше 65 лет повысится до 253 млн, от 20 до 64 лет – до 438 млн [2].

Масштабность проблемы более значительна, если учитывать, что наряду с официально зарегистрированными больными СД 2 типа у части населения данная патология не установлена, кроме того, имеется нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак. Так, А. Norhammer и соавт. установили, что среди пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) нормальная толерантность к глюкозе имела место у 34%, нарушенная толерантность к глюкозе – у 35%, СД 2 типа – у 31% [3].

Кроме того, сахарный диабет ассоциируется с развитием ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и почек [1].

Краеугольным камнем терапии больных СД 2 типа остается изменение образа жизни. Однако на фоне немедикаментозной терапии большинство пациентов не достигает индивидуальных целей лечения, в связи с чем требуется назначение лекарственных средств [1].

Следует подчеркнуть, что при неэффективности сахароснижающей терапии (на любом этапе заболевания) ее коррекция должна проводиться своевременно. При этом следует выбирать наиболее оптимальный для пациента вариант лечения. К сожалению, на практике инициация или интен-



сификация фармакотерапии часто отсрочивается. Вследствие неудовлетворительного контроля гликемии развиваются и прогрессируют сосудистые и неврологические осложнения СД, ухудшается течение сопутствующих заболеваний.

Учитывая многофакторный патогенез СД 2 типа, можно предположить, что эффективного, долгосрочного контроля гликемии можно достичь с помощью препаратов, которые воздействуют на фундаментальные патофизиологические нарушения [4, 5].

В этой связи важнейшим этапом на пути совершенствования стратегии фармакотерапии стало создание фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов.

Комбинируемая сахароснижающая терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, действие препаратов, входящих в состав комбинации, направлено на разные патофизиологические звенья. Кроме того, происходит взаимное потенцирование их эффектов. Во-вторых, использование каждого компонента препарата в более низких суточных дозах по сравнению с монотерапией способствует уменьшению частоты развития нежелательных реакций и, как следствие, улучшению переносимости лечения. В-третьих, простота применения препарата и титрования его дозы, что в свою очередь повышает приверженность пациентов фармакотерапии. Установлено, что несоблюдение рекомендаций врача – одно из основных препятствий для успешного лечения любого хронического заболевания, в том числе СД 2 типа. Все чаще препятствием к такому признается одновременный прием нескольких лекарственных средств [6]. Упрощение схемы фармакотерапии является одним из способов повышения ее эффективности при СД 2 типа.

Контроль сахарного диабета и сердечно-сосудистый риск

Сахарный диабет 2 типа считается классическим коморбидным заболеванием. Очень часто ему

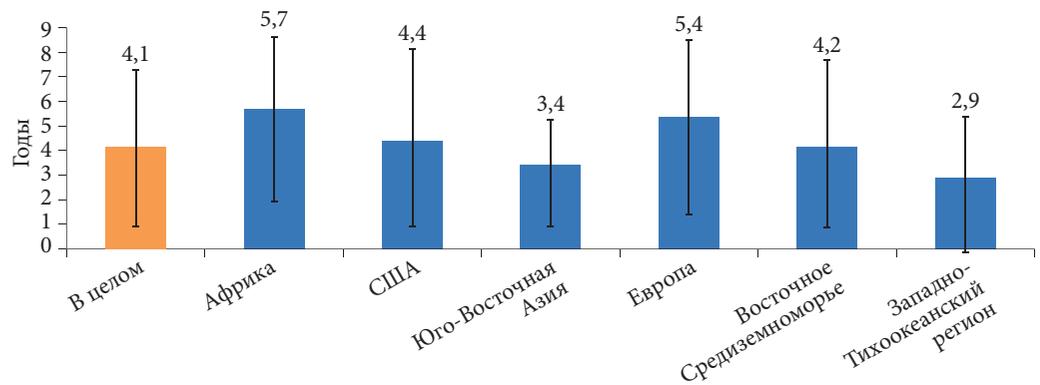


Рис. 1. Среднее время от постановки диагноза до назначения второй линии терапии

сопутствуют избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия и сердечно-сосудистая патология. Риск развития СД 2 типа значительно возрастает при ожирении [7, 8]. Так, у 2/3 пациентов с ожирением развивается СД 2 типа, при этом у 85% больных СД 2 типа масса тела избыточна [9]. Артериальная гипертензия встречается у 71% больных СД [10]. Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности отмечен у 65% пациентов с СД 2 типа [10].

Таким образом, можно констатировать, что пусковым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа является триада ГОД: Гипертензия, Ожирение, Дислипидемия.

Как было отмечено ранее, от 40 до 70% больных СД 2 типа не достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) < 7,0% [11]. Начало второй линии терапии откладывается более чем на четыре года (рис. 1). На момент добавления второго препарата средний показатель HbA_{1c}, как правило, составляет 8,4 ± 1,7% [12].

Влияние задержки интенсификации лечения в сочетании с гликемической нагрузкой на отдаленный риск развития макрососудистых событий у пациентов с СД 2 типа оценивалось в ретроспективном когортном исследовании реальной клинической практики, проведенном S. Paul и соавт. Для этого были использованы данные Datalink (Великобритания) с 1990 по 2012 г. Под

наблюдением находилось две когорты пациентов. Первую составили 110 543 пациента с уровнем HbA_{1c} > 7,0% в течение одного года. Отсрочка интенсификации терапии на шесть месяцев (добавление второго перорального сахароснижающего препарата (ПССП) или ПССП + инсулин) привела к увеличению риска развития инфаркта миокарда на 26% (отношение рисков (ОР) 1,26 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,13–1,40) и любого другого сердечно-сосудистого заболевания на 20% (ОР 1,2 (95% ДИ 1,13–1,28)) [13]. Вторая когорта включала 105 477 пациентов с уровнем HbA_{1c} ≥ 7,0% в течение двух лет. Отсрочка интенсификации терапии на один год обусловила повышение риска развития инфаркта миокарда на 80% (ОР 1,80 (95% ДИ 1,45–2,22)), а также любого другого сердечно-сосудистого заболевания, в том числе сердечной

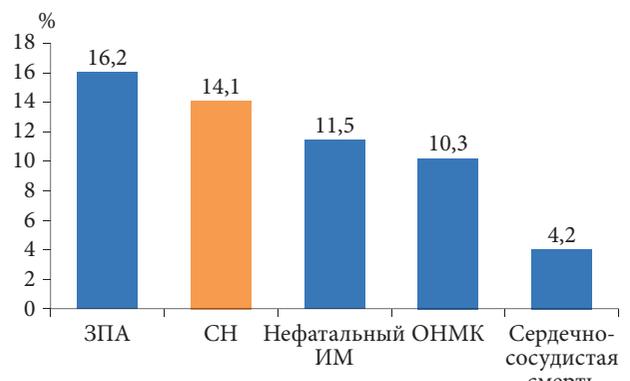


Рис. 2. Первые сердечно-сосудистые события, связанные с диабетом



недостаточности (СН), на 64% (ОР 1,64 (95% ДИ 1,45–1,85)) [14]. В другом когортном исследовании, включавшем 1,9 млн пациентов с СД, установлено, что заболевание периферических артерий (ЗПА) и сердечная недостаточность – наиболее распространенные первые сердечно-сосудистые события, ассоциированные с СД (рис. 2). Тем не менее, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в исследованиях по-прежнему указываются в качестве основных компонентов комбинированной конечной точки при СД [15].

A.G. Bertoni и соавт. проанализировали данные 115 803 пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД, но без СН. Данные больные были застрахованы в рамках национальной программы медицинского страхования США Medicare. Встречаемость СН оценивали по клинко-статистическим группам. Исследователи установили, что у пациентов с развившейся СН по сравнению с пациентами без СН показатели выживаемости значительно снижались (рис. 3) [16].

Согласно данным L.J. Voonman-de Winter и соавт., сердечная недостаточность остается недиагностированной у 28% пациентов с СД 2 типа [17]. По мнению исследователей, таким больным необходим скрининг на наличие СН.

Вероятность СН высока у лиц пожилого возраста, женщин с СД, у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², одышкой, жалобами на усталость, артериальной гипертензией. Следует также учитывать, что у большинства больных СД при впервые выявленной

СН фракция выброса левого желудочка, как правило, сохранна.

В то же время известно, что некоторые антидиабетические препараты способны ухудшать течение СН. Так, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, частота госпитализаций вследствие сердечной недостаточности при применении ингибитора дипептидилпептидазы 4 саксаглиптина была достоверно выше, чем при использовании плацебо – ОР 1,19 (95% ДИ 1,03–1,37), $p = 0,015$ [18].

У пациентов с предиабетом и СД ($n = 20\ 191$) в группе тиазолидиндионов, росиглитазона или пиоглитазона по сравнению с группой контроля был отмечен более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности – ОР 1,72 (95% ДИ 1,21–2,42), $p = 0,002$ [19].

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью возрастает более чем в два раза при интенсификации противодиабетической терапии инсулином по сравнению с добавлением метформина или производного сульфонилмочевины. В то же время лечение метформином ассоциируется с протективным эффектом в отношении хронической сердечной недостаточности [20]. Монотерапия производными сульфонилмочевины второго поколения в отличие от монотерапии метформином также увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности – ОР 1,18–1,30 ($p = 0,01$ и $p < 0,001$) [21]. Еще один немаловажный феномен, связанный с СД, – метаболическая память. В обширных рандомизированных исследованиях доказано, что ранний интенсивный контроль гликемии в долгосрочной перспективе снижает риск диабетических осложнений, как микро-, так и макрососудистых [22].

Возможности ранней комбинированной терапии

Противодиабетическая терапия должна быть направлена не только

на снижение уровня HbA_{1c}, но и на коррекцию патогенетических аномалий [23]. Многофакторность СД обуславливает необходимость использования сразу нескольких препаратов, что обеспечит влияние на разные патофизиологические дефекты.

Для профилактики микро- и макрососудистых осложнений жесткий контроль гликемии должен начинаться уже в дебюте заболевания. Ранняя комбинированная терапия предотвращает прогрессивное снижение функции β -клеток.

Оптимальной комбинацией считается та, в которой учтены взаимодополняющие механизмы действия сахароснижающих препаратов, которая позволяет длительно контролировать гликемию при низком риске побочных эффектов, в том числе гипогликемий, снизить массу тела, замедлить прогрессирование заболевания, снизить артериальное давление, повысить приверженность пациентов назначенной терапии [24].

Комбинация метформина МВ и дапаглифлозина

Комбинирование метформина МВ с дапаглифлозином для начала фармакотерапии СД может быть целесообразно у пациентов с исходно высоким уровнем HbA_{1c}. Дапаглифлозин ингибирует транспортный белок – натрий-глюкозный котранспортер 2. В результате реабсорбция глюкозы в почечных канальцах снижается. Экскреция глюкозы с мочой достигает приблизительно 70 г/сут. Это позволяет одномоментно снизить уровень глюкозы в крови, массу тела и артериальное давление. Метформин улучшает чувствительность к инсулину, увеличивает поглощение глюкозы мышцами, подавляет гепатическую продукцию глюкозы и частично снижает реабсорбцию глюкозы печенью. Таким образом, данная комбинация воздействует на шесть из 11 патогенетических механизмов СД 2 типа.

Препарат Сигдуо Лонг представляет собой фиксированную

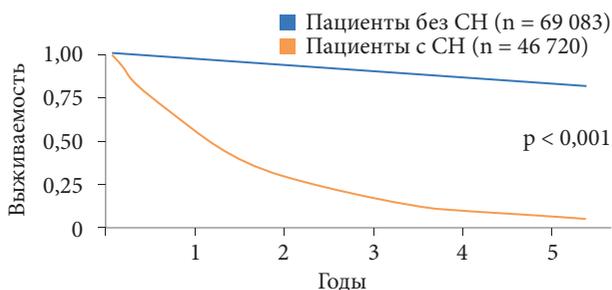
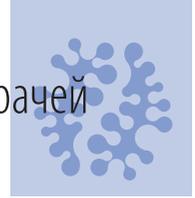


Рис. 3. Влияние СН на выживаемость пациентов с СД



комбинацию дапаглифлозина и метформина МВ. Для его производства использована инновационная технология Gel Shield. После перорального применения препарата слой, содержащий дапаглифлозин, растворяется, а слой, содержащий метформин, впитывает жидкость из желудочно-кишечного тракта, заставляя полимеры гидратироваться и набухать. Молекула метформина высвобождается через гелевую матрицу путем диффузии, которая практически не зависит от pH среды. Вследствие медленного высвобождения метформина не достигается окно насыщения, характерное для метформина быстрого высвобождения, переносимость терапии улучшается.

R.R. Henquet и соавт. провели два рандомизированных двойных слепых 24-недельных исследования с участием больных СД 2 типа, ранее не получавших фармакотерапии. Исходный уровень HbA1c составлял 7,5–12,0%. Пациенты были рандомизированы на три группы: дапаглифлозин плюс метформин, монотерапия дапаглифлозином и монотерапия метформином. В первом исследовании доза дапаглифлозина в составе комбинированной и монотерапии составляла 5 мг, во втором – 10 мг. Метформин титровали до 2000 мг. В качестве первичной конечной точки выбрана динамика уровня HbA1c, вторичных конечных точек – изменение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и массы тела.

В обоих исследованиях комбинированная терапия способствовала более значительному снижению HbA1c, чем любой вариант монотерапии. Таковой в первом исследовании в группе «дапаглифлозин + метформин» уменьшился на 2,05%, в группе дапаглифлозина – на 1,19%, в группе метформина – на 1,35% ($p < 0,0001$). Во втором исследовании в группе комбинированной терапии уровень HbA1c относительно исходного снизился на 1,98%, в группе дапаглифлозина – на 1,45%, мет-

формина – на 1,44% ($p < 0,0001$) (рис. 4). Комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию в отношении уменьшения значений ГПН ($p < 0,0001$ для обоих исследований) (рис. 5). В первом исследовании развитие генитальной инфекции было зарегистрировано в 6,7, 6,9 и 2,0% случаев соответственно, во втором – в 8,5, 12,8 и 2,4%. События, ассоциированные с инфекцией мочевыводящих путей, в первом исследовании отмечали у 7,7, 7,9 и 7,5% пациентов соответствуй-

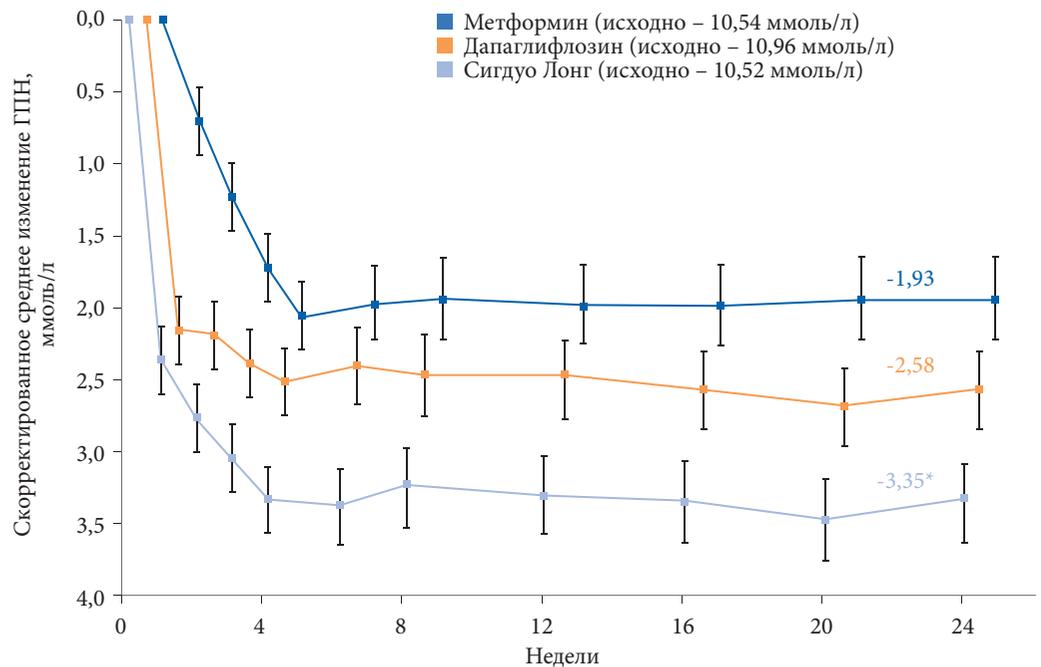


Рис. 4. Динамика уровня HbA1c через 24 недели терапии (исходный HbA1c $\geq 9,1\%$)

*p value < 0,0001.

Рис. 5. Снижение ГПН через 24 недели терапии

ующих групп, во втором – у 7,6, 11,0 и 4,3%.

К 24-й неделе уровня HbA1c < 7,0% в группе Сигдуо Лонг достигли 46,6% пациентов, в группе дапаглифлозина – 31,7%, в группе метформина – 35,2% больных ($p = 0,0012$ и $p = 0,0165$ соответственно) (рис. 6).

Несмотря на раннее назначение комбинированной терапии, у пациентов, принимавших Сигдуо Лонг, не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой гипогликемии. Частота эпизодов гипогликемии в группах терапии представлена на рис. 7 [25].

У пациентов группы Сигдуо Лонг в отличие от пациентов группы метформина масса тела снизилась более чем в два раза. Скоррек-

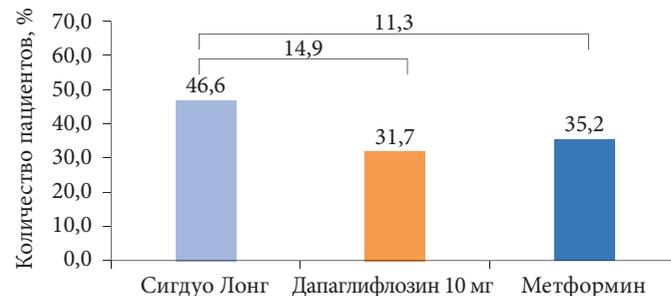


Рис. 6. Количество пациентов, достигших через 24 недели терапии HbA1c < 7,0%

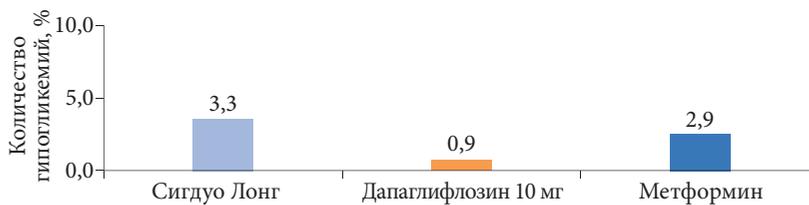


Рис. 7. Частота гипогликемий на фоне терапии Сигдуо Лонг, дапаглифлозином и метформином

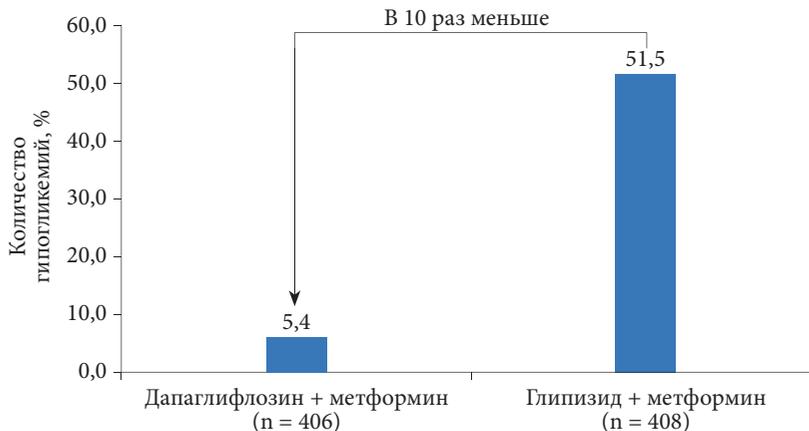


Рис. 8. Частота гипогликемий на фоне комбинаций «дапаглифлозин + метформин» и «глипизид + метформин»

тированное среднее изменение массы тела от исходных значений в группе Сигдуо Лонг составило -3,3 кг, в то время как в группе монотерапии метформином – -1,4 кг ($p < 0,0001$).

Через 24 недели в группах Сигдуо Лонг, дапаглифлозина и метформина систолическое артериальное давление снизилось

на 3,3, 4,0 и 1,2 мм рт. ст. соответственно.

В другом исследовании, длительность которого составила четыре года, комбинация дапаглифлозина и метформина в отличие от комбинации производного сульфонилмочевины глипизид с метформином ассоциировалась с меньшим риском гипоглике-

мий. Кроме того, на фоне первой терапии не было зафиксировано ни одного случая тяжелой гипогликемии (рис. 8) [26].

Благодаря удобству применения Сигдуо Лонг и гибкому дозированию (препарат выпускается в двух дозах: 10 мг дапаглифлозина/1000 мг метформина МВ и 5 мг дапаглифлозина/1000 мг метформина МВ) значительно повышается приверженность пациентов терапии, что, несомненно, отразится на результатах лечения [27].

Необходимо отметить, что фиксированные комбинации пероральных сахароснижающих препаратов имеют преимущества перед свободными комбинациями. Так, приверженность пациентов лечению при использовании фиксированных комбинаций увеличивается до 86%, свободных – до 65% [28].

Заключение

Лечение пациентов с впервые выявленным СД 2 типа при $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ рекомендуется начинать с комбинированной терапии, так как это позволит замедлить прогрессирование заболевания и его осложнений.

Фиксированная комбинация дапаглифлозина с метформином МВ (Сигдуо Лонг) эффективно снижает уровень HbA_{1c} при низком риске гипогликемий. Кроме того, она способствует уменьшению артериального давления и массы тела. 🌟

Литература

1. Мкртумян А.М., Егшатыян Л.В. Новый инсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 11. Эндокринология. Спецвыпуск. «АстраЗенека»: мировые стандарты лечения в диабетологии и кардиоэндокринологии. С. 17–25.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. // www.idf.org/diabetesatlas.
3. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9324. P. 2140–2144.
4. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
5. Reasner C.A., Goke B. Overcoming the barriers to effective glycaemic control for type 2 diabetes // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2002. Vol. 2. № 4. P. 290–295.
6. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. № 4. P. 279–284.
7. Ожирение / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
8. Sjöström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9123. P. 167–172.
9. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/fig7_overweight.htm.
10. National Diabetes Statistics Report, 2014 // www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html.

СИГДУОЛОНГ®

ПРИЁМ 1 РАЗ В СУТКИ

Единственная фиксированная комбинация ингибитора SGLT2 (дапаглифлозина) и метформина пролонгированного действия, зарегистрированная в России¹



БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО СТАРТА



Значимое снижение HbA1c
(до -2% от исходного со старта терапии^{1,2})



Дополнительное снижение массы тела^{1,2}
(до -3,3 кг от исходного)*



Дополнительное снижение артериального давления^{1,2}
(-5 мм рт.ст. снижения САД от исходного)*

1 раз в день
СИГДУОЛОНГ®
(дапаглифлозин + метформин пролонгированного действия)
ДЕЙСТВУЙ, НЕ ЖДИ!

Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Сигдуолонг®. Регистрационный номер: ПЛ-005093. Торговое наименование: Сигдуолонг®. Группировочное наименование: дапаглифлозин + метформин. Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов, для которых целесообразна комбинированная терапия дапаглифлозином и метформин. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1 типа. Нарушение функции почек от средней до тяжелой степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), терминальная стадия почечной недостаточности или пациенты, получающие гемодиализ. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «степень» диуретики (м. разд. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), или со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие острой почечной недостаточности (таких как желтушно-почечные заболевания). Почечные пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии дапаглифлозином). Нарушение функции печени. Острые заболевания, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, спазм, инфекции почек, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, с комой или без комы. В случае диабетического кетоацидоза следует применять препараты инсулина. Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда). Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инфузионной терапии). Хронический алкоголизм и острое отравление этанолом. Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе). Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных средств. Сопровождение гипотензивной терапии (с < 100 мм рт.ст.). **Осторожностью:** инфекции мочевыводящих путей, риск снижения ОЦК, пожилые пациенты, повышенное значение гемоглобина, пациенты в возрасте старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу. **Способ применения и дозы.** Внутрь, один раз в сутки во время завтрака. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не изменяя и не разламывая. Дозу следует подбирать индивидуально, учитывая эффективность и переносимость проводимой терапии. При необходимости дозу повышают постепенно, чтобы уменьшить риск побочных эффектов метформина со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза дапаглифлозина составляет 10 мг, метформина пролонгированного действия – 2 г. Если препарат Сигдуолонг® был назначен пациенту, принимающему метформин пролонгированного действия в вечернее время, следует пропустить прием последней вечерней дозы метформина пролонгированного действия накануне приема первой дозы препарата Сигдуолонг®. Пациентам со сниженным ОЦК необходима коррекция этого состояния до начала терапии препаратом Сигдуолонг®. Неактивные ингредиенты препарата Сигдуолонг® могут выводиться через кишечник в виде мягкой, влажной массы, которая может создавать форму принятой таблетки. Полную версию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие.** Дапаглифлозин и метформин. Оценка безопасности проводилась на основании объединенных данных 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, в которых дапаглифлозин применялся в комбинации с метформин (в данной комбинации и в дополнение к другой гипогликемической терапии). В этих исследованиях 983 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки и метформин, и 1185 пациентов получали плацебо и метформин. Общая частота нежелательных явлений в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг и метформина составила 60,3% по сравнению с 58,2% в группе плацебо и метформина. У 4% пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина терапия была отменена из-за нежелательных реакций по сравнению с 3,3% в группе плацебо и метформина. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии и отмене лечения, как минимум, у 3 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина, были нарушение функции почек (0,7%), повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (0,2%), уменьшение КФ (0,2%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%). В Таблице 1 приведены нежелательные реакции по данным 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, вне зависимости от оценки исследователем причинно-следственной связи, которые были отмечены, как минимум, у 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин и метформин, и, как минимум, на 1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими метформин и плацебо.

Таблица 1. Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях* (вне зависимости от оценки исследователем причинно-следственной связи), отмеченные с частотой ≥ 2% у пациентов, получавших дапаглифлозин и метформин, и, как минимум, на 1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими метформин и плацебо (за исключением гипогликемии)[†]

Системно-органный класс Термин предпочтительного оупотребления	Дапаглифлозин 10 мг и метформин N=983
Инфекции и инвазии Генитальные инфекции [‡]	Часто
Инфекции и инвазии Инфекции мочевыводящих путей [‡]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Полурия [‡]	Часто

* В плацебо-контролируемых исследованиях включали 2 исследования стартовой комбинированной терапии с метформин, 2 исследования добавления к терапии метформин, 2 исследования добавления к терапии инсулином, 1 исследование добавления к терапии огаглиптином и 2 исследования добавления к комбинированной гипогликемической терапии. Приведенные данные относятся к краткосрочной терапии (до 24 недель) независимо от назначения дополнительных гипогликемических средств.

[†] См. подразд. «Гипогликемия».

[‡] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): вульвовагинальная грибковая инфекция, баланит, вагинальная инфекция, генитальная грибковая инфекция, генитальная инфекция, вульвовагинальный кандидоз, кандидозный баланит, вульвовагинит, генитальный кандидоз, вульвит, баланопостит, генитальная инфекция у мужчин, инфекция мочеполового тракта, абсцесс пениса, инфекция пениса, постит, абсцесс вульвы и бактериальный вагинит.

[‡] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, гриппозит, цистрит, инфекция почек и простатит.

[‡] Включает следующие предпочтительные термины (перечислены в порядке убывания частоты): полиурия, полиuria, полиuria и увеличение объема выделяемой мочи.

Полную версию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Раздел «Способы указания» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* Препарат Сигдуолонг® не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Ссылки:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сигдуолонг®. Регистрационное удостоверение № ПЛ 005093 от 09.10.2018

2. Henry R, et al. Int J Clin Pract. 2012;66(5):446–456

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс»: 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 495 7995699, факс: +7 495 7995698 www.astrazeneca.ru

XG-RU-4796. Дата одобрения: 20.11.2018. Дата истечения: 20.11.2020.

AstraZeneca



11. De Pablos-Velasco P, Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
12. Khunti K, Gomes M.B., Pocock S. et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 2. P. 427–437.
13. Paul S., Thorsted B.L., Wolden M. et al. Delay in treatment intensification increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Diabetol. 2013. Vol. 56. Suppl. 1. P. S534–S535.
14. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. P. 100.
15. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 2. P. 105–113.
16. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W. et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 3. P. 699–703.
17. Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 8. P. 2154–2162.
18. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2014. Vol. 24. № 7. P. 689–697.
19. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9593. P. 1129–1136.
20. Nichols G.A., Koro C.E., Gullion C.M. et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies // Diabetes Metab. Res. Rev. 2005. Vol. 21. № 1. P. 51–57.
21. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database // BMJ. 2009. Vol. 339. P. b4731.
22. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory" // Vascul. Pharmacol. 2012. Vol. 57. № 5–6. P. 133–138.
23. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S127–138.
24. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.
25. 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.
26. Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 6. P. 581–590.
27. 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.
28. Thom S., Poulter N., Field J. et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial // JAMA. 2013. Vol. 310. № 9. P. 918–929.

Initiation of Type 2 Diabetes Therapy: New Opportunities

A.M. Mkrtumyan, DM, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrshot@mail.ru

The number of patients with type 2 diabetes is constantly increasing worldwide. According to the forecasts of the International Diabetes Federation experts, by 2045 their number may reach 629 million. However, the scale of the problem is even more significant, as in addition to officially registered patients, as for the large part of the population diabetes has not been diagnosed, and there is already a violation of tolerance to glucose or fasting glycaemia. That is why, despite the large arsenal of antidiabetic agents, the search for the most effective and safe (with respect to weight gain and hypoglycemia) treatments continues.

The article presents data on the drug from the group of inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 dapagliflozin and its fixed combination with metformin MV (Sigduo Long). Their use not only allows correcting hyperglycemia effectively, but also provides additional benefits in the form of increased adherence to treatment.

Key words: diabetes mellitus type 2, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, drugs, dapagliflozin, metformin, adherence, Sigduo Long