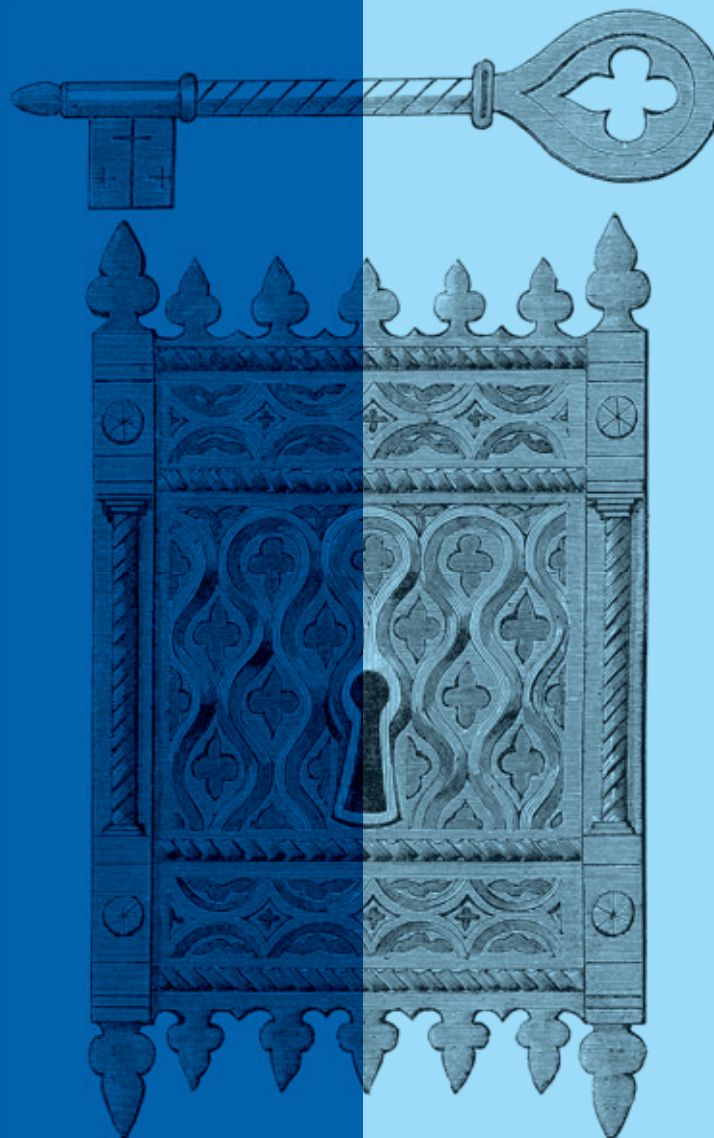


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №4, 2017



№

43

Влияние метформина на численность и состав микробиоты кишечника

20

Старые и новые пероральные сахароснижающие препараты: конкуренты или выгодный тандем

38

Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

44



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

## Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018», который пройдет с 15 по 17 февраля 2018 г.

### Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская»

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте [www.cardiostim.ru](http://www.cardiostim.ru). Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным организатором конгресса и выставки

ООО «Медэкспо» | +7 495 114-54-25 | [office@medexpo.pro](mailto:office@medexpo.pro)

### Научно-организационный комитет

197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ № 31, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. Телефон +7 812 235-24-16 | [cardiostim@cardiostim.ru](mailto:cardiostim@cardiostim.ru)

### Координатор научно-организационного комитета

Егорова Александра Дмитриевна | +7 921 911-00-19 | [a.egorova@cardiostim.ru](mailto:a.egorova@cardiostim.ru)

**15 – 17.02.2018**

**«Кардиостим» – XIII Международный конгресс  
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов  
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



# VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ  
ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ  
«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ –  
ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

**ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:** 28 февраля – 3 марта 2018 года

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** г. Москва, Ленинский проспект, д. 32 А,  
здание президиума Российской академии наук

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ:** до 29 января 2018 года

**ПРИЁМ ТЕЗИСОВ:** до 15 января 2018 года

**ОРГАНИЗАТОРЫ:** Министерство здравоохранения Российской Федерации, общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультимедицинского подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы конгресса являются персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, предложенных региональными специалистами.

В рамках конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрацию новейших информационных технологий, выставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получат свидетельство НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и Федеральный регистр сахарного диабета и его осложнений
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета
3. Сахарный диабет у детей и подростков
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек, сопутствующей соматической патологией
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
10. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом
14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы к лечению осложнений сахарного диабета:
  - диабетическая ретинопатия;
  - диабетическая нефропатия;
  - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
  - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
  - синдром диабетической стопы;
  - острые осложнения сахарного диабета
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактики осложнений. Компенсация и самоконтроль
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
22. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Информационные технологии и мониторинг больных сахарным диабетом. Трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов сахарным диабетом
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с сахарным диабетом
25. Сахарный диабет и онкология
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет)
27. Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

**WWW.RAE-ORG.RU**

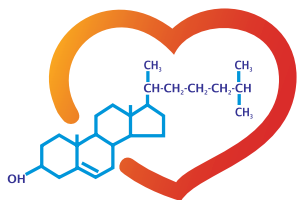
## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

### 8-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием)

по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить с 16 по 17 февраля 2018 г. с 10.00 до 17.00



16–17/02/2018

Санкт-Петербург

по адресу: Санкт-Петербург, Батайский пер., д. 3а,  
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,  
станция метро «Технологический институт»

#### ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза
- ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

#### ТЕМАТИКА ШКОЛЫ:

##### ➤ РАЗДЕЛ 1

Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Хроническая сердечная недостаточность. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска

##### ➤ РАЗДЕЛ 2

Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

##### ➤ РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром — рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Диабетическая дислипидемия

##### ➤ РАЗДЕЛ 4

Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования липидных центров в Санкт-Петербурге

##### ➤ РАЗДЕЛ 5

Обсуждение Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» VI пересмотра (2017 год)

#### ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ:

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии
- Диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски — новое в фармакотерапии
- Атеросклероз периферических артерий — согласованные и несогласованные позиции

Оргкомитет школы подал заявку в координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ на получение кредитов в рамках реализации модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования

#### Организационный комитет:

ООО «Семинары,  
Конференции  
и Форумы»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru

Подробную информацию об условиях участия в школе и регистрации вы можете найти на сайте

[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 43/2017.  
Эндокринология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

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. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

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.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. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

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

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

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](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Клинические исследования

С.В. КАКОРИН, И.А. АВЕРКОВА, А.М. МКРТУМЯН, Г.Г. МЕЛКОНЯН  
Влияние сахароснижающей терапии, статинов и ингибиторов  
ангиотензинпревращающего фермента на сроки развития  
инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

6

## Клиническая эффективность

И.А. КОМИССАРЕНКО, С.В. ЛЕВЧЕНКО  
Вопросы профилактики и лечения ожирения, метаболического синдрома  
с позиции гастроэнтеролога

14

## Обзор

Н.Э. ХАЧАТУРЯН, Л.В. ЕГШАТЯН  
Модуляция кишечной микробиоты метформинном

20

## Лекции для врачей

Л.В. НЕДОСУГОВА  
Двойная терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа:  
что добавить к метформину

30

## Медицинский форум

Актуальные подходы к лечению СД 2 типа

38

Междисциплинарный подход к ранней интенсификации терапии  
сахарного диабета 2 типа

44

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.  
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.  
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.  
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci  
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci  
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.  
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.  
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.  
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.  
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.  
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.  
A.I. SINOPALNIKOV, 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, 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

## Clinical Studies

- S.V. KAKORIN, I.A. AVERKOVA, A.M. MKRTUMYAN, G.G. MELKONYAN  
The Influence of Glucose-Lowering Therapy, Statins and Angiotensin Converting  
Enzyme Inhibitors at the Time of Development of Myocardial Infarction  
in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 6

## Clinical Efficacy

- I.A. KOMISSARENKO, S.V. LEVCHENKO  
The Prevention and Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome  
from a Gastroenterologist's Point of View 14

## Review

- N.E. KHACHATURYAN, L.V. EGSHATYAN  
Intestinal Microbiota Modulation by Metformin 20

## Clinical Lectures

- L.V. NEDOSUGOVA  
Double Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2:  
What Should Be Added to Metformin 30

## Medical Forum

- Current Approaches to the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 38  
Interdisciplinary Approach to Early Intensification  
of Diabetes Mellitus Type 2 Therapy 44

# Тражента® — сила в простоте!

Для Ваших пациентов  
с СД 2 типа независимо от<sup>1</sup>:



функции  
почек



функции  
печени



продолжительности  
заболевания

**5** МГ  
1 раз  
в сутки<sup>1</sup>

**Тражента®**  
(линаглиптин) таблетки  
5 мг

Реклама

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тражента, ЛП-001430.

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ТРАЖЕНТА®

Регистрационный номер: ЛП-001430. Торговое наименование: ТРАЖЕНТА®. Международное непатентованное наименование: линаглиптин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество: линаглиптин – 5 мг. Описание. Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета с гравировкой символа компании на одной стороне и с гравировкой «D5» на другой стороне таблетки. Фармакотерапевтическая группа. Гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. Код АТХ: A10BH05. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии – у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при переносимости метформина или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности; в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами; в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии с инсулином и метформином, и/или глиплизидом, и/или производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии с инсулином, и/или глиплизидом, и/или производными сульфонилмочевины. Противопоказания. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью. Панкреатит в анамнезе; пациенты старше 80 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином. Способ

применения и дозы. Рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день, внутрь. При назначении в дополнение к метформину линаглиптин принимает одновременно с метформином, сохраняя ранее назначенную дозу метформина. В случае применения линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином возможно снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Препарат ТРАЖЕНТА® может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день. Особые группы пациентов. Для пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью или с нарушением функции печени коррекция дозы линаглиптина не требуется. Побочное действие. Частота побочных эффектов при приеме линаглиптина 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений было выше в группе пациентов, получавших плацебо (4,3 %), чем в группе получавших линаглиптин в дозе 5 мг (3,4 %). У пациентов, получавших линаглиптин в качестве монотерапии и комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами в плацебоконтролируемых исследованиях, наблюдались следующие нежелательные реакции: гиперчувствительность, кашель, назофарингит, увеличение массы тела, панкреатит, сыпь, повышение амилазы в крови. Полный перечень нежелательных реакций (нежелательные реакции классифицированы по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами) с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. Условия отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,  
тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingenheim.ru  
Информация для специалистов здравоохранения

 **Boehringer  
Ingelheim**



<sup>1</sup> АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия, Митрополита Московского» Московской Патриархии Русской Православной Церкви, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 4, Москва

## Влияние сахароснижающей терапии, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на сроки развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.В. Какорин<sup>1</sup>, И.А. Аверкова<sup>2</sup>, А.М. Мкртумян<sup>2</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Сергей Валентинович Какорин, kakorin-s@yandex.ru

**Цель исследования:** у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от проводимой на амбулаторном этапе сахароснижающей терапии оценить частоту и сроки наступления первого острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также эпидемиологию ОИМ в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стадии хронической болезни почек (ХБП).

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование 6138 пациентов, выписанных с 2010 по 2016 г. из кардиологических отделений больниц г. Москвы, в том числе 3704 из городской клинической больницы (ГКБ) № 63 и ГКБ № 4 (2010–2013 гг.) и 2434 из ГКБ № 4 (2014–2016 гг.).

Оно включало осмотр, сбор анамнеза, регистрацию лабораторных и инструментальных данных и фиксацию полученных сведений в базе данных при формировании выписного эпикриза из стационара.

**Результаты.** Временной интервал между диагностированием СД 2 типа и развитием первого ОИМ зависел от сахароснижающей терапии и стадии ХБП. Большая продолжительность времени до ОИМ с 2014 по 2016 г. обусловлена приемом статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При применении инсулина с момента выявления СД 2 типа до ОИМ проходило 15,5–18,1 года, производных сульфонилмочевины второго поколения (ПСМ2) – 6,0–9,5, бигуанидов – 5,7–6,0 года.

Делать вывод, что интервал между выявлением СД 2 типа и ОИМ зависит от рассмотренных препаратов, сложно. Возможно, новые сахароснижающие препараты откроют такую возможность.

Сравнение числа госпитализированных в 2010–2013 и 2014–2016 гг. показало, что доля пациентов на монотерапии бигуанидами увеличилась с 6,9 до 15,6%, монотерапии ПСМ2 уменьшилась с 31,9 до 25,6%, монотерапии инсулином практически не изменилась – 14,5 и 16,1% соответственно (различие недостоверно при  $p < 0,05$ ). При этом в 2014–2016 гг. доля госпитализированных с ХСН IV функционального класса (ФК) на инсулинотерапии увеличилась. Если в период с 2010 по 2013 г. инсулин получал каждый седьмой такой пациент, с 2014 по 2016 г. – каждый пятый. У пациентов с ХСН II–III ФК и ХБП II–IV стадий, получавших комбинированную терапию (ПСМ2 и бигуаниды), отмечалось более позднее наступление ОИМ, чем у пациентов, получавших ПСМ2. В группе пациентов с ХСН IV ФК в 2010–2013 гг. отношение рисков ОИМ среди получавших инсулин и бигуаниды составило 2,5:1,0 (17,6 и 7,1%), а при ХСН I ФК – 0,6:1,0 (8,8 и 14,3% соответственно).

**Вывод.** Проводимая сахароснижающая терапия наряду с применением статинов и ингибиторов АПФ влияет на риск развития ОИМ у пациентов с ишемической болезнью сердца при разной выраженности ХСН и стадии ХБП.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сахароснижающая терапия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек





## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Понимание сложности связи между факторами риска, функциональным состоянием органов кровообращения и других систем организма, а также действием лекарственных средств (ЛС) и эффективностью интервенционного лечения, особенно при остром инфаркте миокарда (ОИМ), обусловило разработку системного подхода к профилактике и лечению ССЗ [2].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией (АГ). Осложнения СД 2 типа развиваются параллельно, однако микро- и макрососудистые осложнения диагностируются в разное время. Это особенно выражено при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек (ХБП), которые наряду с диабетической автономной кардионейропатией (ДАКН) считаются проявлением поражения микроциркуляторного русла [1].

В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований, в которых установлено, что сахароснижающие средства не влияют на частоту смерти от ССЗ, нефатального ИМ и нарушений мозгового кровообращения. Исключение составляют пиоглитазон, лираглутид и эмпаглифлозин [3]. Хотя начало нашего исследования было запланировано на 2009 г., проведенный нами анализ литературы за период до 2016 г. свидетельствовал об отсутствии работ, в которых оценивалась бы частота ИМ и сроки его наступления после выявления СД 2 типа в зависимости от медикаментозной терапии, а также эпидемиология ОИМ у пациентов с СД 2 типа в зависимости

от наличия ХСН разных функциональных классов (ФК) и ХБП разных стадий. В данной публикации оценка дана на основании результатов многолетних наблюдений за большим количеством пациентов.

## Цель исследования

Авторы ставили перед собой цель – оценить частоту и сроки наступления первого ОИМ у пациентов с СД 2 типа в зависимости от проводимой на амбулаторном этапе сахароснижающей терапии, а также особенности ОИМ в зависимости от ФК ХСН и стадии ХБП.

## Материал и методы

За период с 2010 по 2016 г. проведено проспективное исследование, которое предполагало осмотр пациентов, сбор анамнеза, регистрацию лабораторных и инструментальных данных и фиксацию полученных сведений в базе данных при формировании выписного эпикриза из стационара. Пациенты при госпитализации давали информированное согласие в письменной форме на обработку и передачу персональных медицинских данных. В исследование не включены умершие в стационаре пациенты.

Были сопоставлены две выборки историй болезни. Первую составили 3704 истории болезни пациентов (1622 мужчины и 2082 женщины), выписанных из кардиологических отделений городских клинических больниц (ГКБ) № 63 и 4 г. Москвы с 2010 по 2013 г. (48 месяцев). Возраст мужчин – от 40 до 98 лет ( $63,8 \pm 11,8$  года), женщин – от 41 до 98 лет ( $72,8 \pm 10,3$  года). Вторую выборку составили 2434 истории болезни пациентов, выписанных из кардиологического отделения ГКБ № 4 г. Москвы с января 2014 по август 2016 г. (32 месяца). Возраст пациентов – от 40 до 99 лет. Средний возраст мужчин –  $67,2 \pm 12,3$  года, женщин –  $75,8 \pm 10,4$ .

В указанные периоды стационары не располагали оборудованием для выполнения инвазивного лечения пациентов с острым коронарным синдромом.

Диагнозы «сахарный диабет 2 типа» и «нарушение толерантности к глюкозе» (НТГ) ставили на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) [2]. Острая и хроническая аневризма левого желудочка (ОАЛЖ и ХАЛЖ) выявлялись по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Диагноз «постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС) подтверждался представленной медицинской документацией или данными ЭхоКГ.

Если пациент перенес несколько ОИМ, при оценке времени от ОИМ до нарушения углеводного обмена (УО) учитывался первый в жизни инфаркт.

Сведения из карт были занесены в базу данных, созданную с использованием ПО Microsoft Excel 2013. Они были вручную проверены на отсутствие ошибок при кодировании, полноту и непротиворечивость, далее составлены по выборкам.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием ПО Microsoft Excel 2013 (блок анализа данных). При сравнении выборочных оценок средних величин использован параметрический t-критерий Стьюдента (если не указано иное, уровень значимости  $p < 0,05$ ). Для выявления заданных параметров использовались многофакторная модель, модель пропорциональных интенсивностей Кокса – модели имели как объясняющий, так и прогностический характер [4]. Проверка типа распределения исследуемых величин, отбора количества переменных в модели осуществлялась с помощью автоматизированных алгоритмов. Отбор осуществлялся методами прямо-

эндокринология

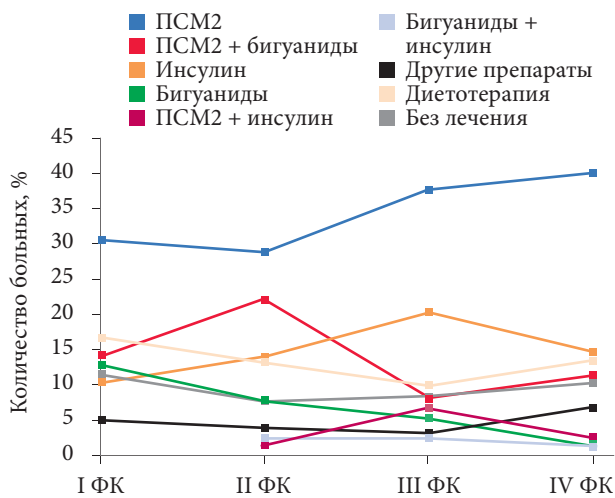


Рис. 1. Распределение пациентов с РВСД2 в зависимости от получаемой терапии и ФК ХСН, 2010–2013 гг.

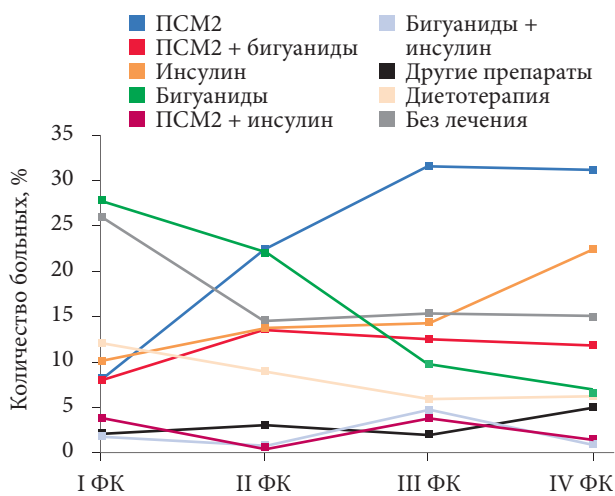


Рис. 2. Распределение пациентов с РВСД2 в зависимости от получаемой терапии и ФК ХСН, 2014–2016 гг.

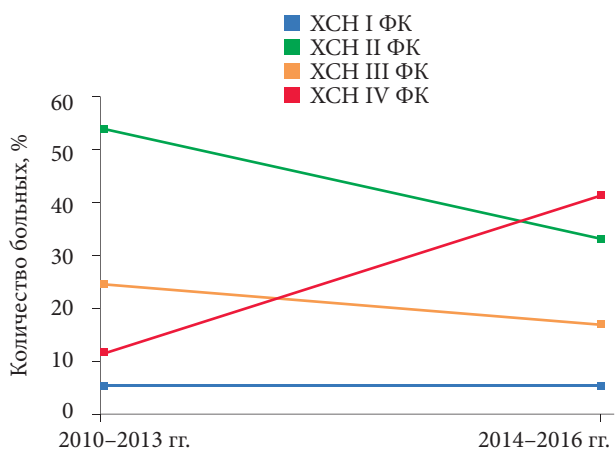


Рис. 3. Доля пациентов с ХСН разных ФК в разные периоды наблюдения среди получавших инсулинотерапию

го пошагового отбора, обратного пошагового удаления и наилучшего подмножества. Для оценки эффективности множественной линейной регрессии, корреляционного анализа использовался коэффициент детерминации R<sup>2</sup>, который отражал степень рассеяния результата, возникающего благодаря вкладу многих переменных [5].

## Результаты

В первой выборке из 3704 пациентов у 1120 (100%) зафиксировано нарушение УО: у 249 (22,2%) – НТГ, 132 (11,8%) – впервые выявлен СД 2 типа (ВВСД2), 739 (67,0%) – ранее выявлен СД 2 типа (РВСД2). Из 739 (100%) пациентов с РВСД2 о соблюдении диеты в отсутствие приема лекарственных средств сообщили 94 (12,7%), несоблюдении диеты и отсутствии терапии – 61 (8,3%), приеме препаратов – 584 (79,0%) пациента. При этом производные сульфонилмочевины второго поколения (ПСМ2) принимали 236 (31,9%) пациентов (глибенкламид в 54,2% случаев, гликлазид и другие – 45,8%), комбинация ПСМ2 и бигуанидов – 127 (17,2%), только бигуаниды (метформин) – 51 (6,9%) пациент. Инсулин получали 107 (14,5%) человек, инсулин в сочетании с ПСМ2 – 18 (2,4%), инсулин в сочетании с бигуанидами – 14 (1,9%) человек. На другие виды лекарственной терапии приходился 31 (4,2%) случай.

Во второй выборке из 2434 пациентов у 840 (100%) выявлено нарушение УО. Так, НТГ – у 242 (28,8%) пациентов, ВВСД2 – у 71 (8,5%), РВСД2 – у 527 (62,7%) пациентов. Из 527 (100%) пациентов с РВСД2 о соблюдении диеты без приема препаратов сообщил 41 (7,8%) пациент, об отсутствии лекарственной терапии – 84 (15,9%), о приеме сахароснижающих препаратов – 402 (76,3%). Производные сульфонилмочевины второго поколения (глибенкламид – 42,2% пациентов, гликлазид и другие – 57,8%) получа-

ли 135 (25,6%) человек, ПСМ2 в сочетании с бигуанидами – 65 (12,3%). Бигуаниды принимали 82 (15,6%) пациента, на инсулинотерапии находились 85 (16,1%), другие виды препаратов получали 35 (6,6%) пациентов.

Сопоставление данных выборок показало, что в 2014–2016 гг. доля принимавших бигуаниды возросла, принимавших ПСМ2 снизилась (за счет сокращения относительной доли принимавших глибенкламид с 54,2 до 42,2%). Относительное число пациентов, получавших инсулин, достоверно не изменилось (16,1 и 14,5% соответственно). Анализ распределения пациентов с РВСД2 в зависимости от проводимой на догоспитальном этапе сахароснижающей терапии и ФК ХСН продемонстрировал, что с 2010 по 2013 г. пациентов с ХСН I ФК при поступлении было 79 (10,7%), II ФК – 434 (58,4%), III ФК – 136 (18,7%), IV ФК – 90 (12,2%) (рис. 1).

В 2010–2013 гг. на амбулаторном этапе из пероральных сахароснижающих препаратов преимущественно назначались ПСМ2. Распределение пациентов по видам лекарственной терапии в группе соответствующего ФК ХСН приведено на рис. 1. Абсолютное большинство пациентов получало ПСМ2, их число увеличивалось при повышении ФК ХСН. Принимавшие комбинацию ПСМ2 и бигуанидов занимали второе место среди пациентов с ХСН II ФК. Большинство пациентов на инсулинотерапии имели ХСН III ФК. Значения индекса массы тела (ИМТ) (индекса Кетле) в выборке 2010–2013 гг. у пациентов с ХСН I–II ФК на инсулинотерапии составили 25,8 и 26,0 кг/м<sup>2</sup> соответственно, у принимавших ПСМ2 – 24,8 и 26,0 кг/м<sup>2</sup>. У пациентов с ХСН III–IV ФК, получавших в течение длительного времени инсулин, ИМТ был 35,4 и 34,8 кг/м<sup>2</sup>, у принимавших ПСМ2 – 32,8 и 33,2 кг/м<sup>2</sup>. Утяжеление ХСН ассоциируется



с увеличением ИМТ, при этом достоверная разница данных между указанными группами не получена.

В 2010–2013 гг. средний возраст пациентов на терапии инсулином составлял 70,7 года, ПСМ2 – 74,1 года, ПСМ2 в сочетании с бигуанидами – 68,7 года, только бигуанидами – 66,6 года. Средний возраст пациентов в зависимости от ФК ХСН при I ФК составлял 67,3 года, II ФК – 70,3, III ФК – 73,6, IV ФК – 74,6 года.

Распределение пациентов с РВСД2 в выборке 2014–2016 гг. по ФК ХСН показано на рис. 2. При всех ФК ХСН бигуаниды принимало большее количество пациентов – 82 (15,6%) против 51 (6,9%) в 2010–2013 гг., бигуаниды в комбинации с инсулином – 14 (1,9%) и 9 (1,7%) соответственно. Количество принимавших комбинацию ПСМ2 и бигуанидов в выборке 2014–2016 гг. снизилось до 65 (12,3%). В выборке 2010–2013 гг. таких пациентов было 127 (17,2%). Сократилось также число получавших ПСМ2 и инсулин – с 18 (2,4%) до 9 (1,7%). В 2010–2013 гг. из 90 пациентов с ХСН IV ФК на инсулинотерапии был каждый седьмой (14,4%), в 2014–2016 гг. из 161 – каждый пятый (22,2%). В 2010–2013 гг. среди 107 пациентов, находившихся на монотерапии инсулином, у 12,1% диагностирована ХСН IV ФК, в 2014–2016 гг. среди 85 – у 42,4%, при этом доли пациентов с ХСН III ФК достоверно не различались – 25,2 и 17,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), доли пациентов с ХСН II ФК достоверно различались – 55,1 и 34,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). В обеих выборках при ХСН I ФК инсулинотерапию на амбулаторном этапе получали 5,9% пациентов (рис. 3).

Проведен анализ частоты развития ОИМ среди пациентов с РВСД2, госпитализированных в 2010–2013 гг., в зависимости от проводимой в амбулаторном этапе сахароснижающей терапии и ФК ХСН на момент поступления. Так, у пациентов

с ХСН II ФК на монотерапии ПСМ2 развитие ОИМ зафиксировано в 37 (56,1%) случаях, на комбинированной терапии ПСМ2 и бигуанидами – в 27 (65,9%), на монотерапии инсулином – в 16 (47,1%), на монотерапии бигуанидами – в 7 (50,0%) случаях (рис. 4). Таким образом, на ХСН II ФК в перечисленных группах приходилось абсолютное большинство случаев. В группе пациентов с ХСН IV ФК отношение рисков развития ОИМ среди получавших инсулин и бигуаниды составило 2,5:1 (17,6 и 7,1%), при ХСН I ФК – 0,6:1 (8,8 и 14,3% соответственно).

Оценка распределения пациентов в выборке 2010–2013 гг. по стадиям ХБП показала, что более 17% пациентов с ХБП IIIB – V получали инсулин. Их оказалось значительно больше, чем пациентов, применявших инсулин при ХБП I–IIIA. При ХБП II ПСМ2 назначались в 2,7 раза чаще, чем бигуаниды (27,8 и 10,4% случаев соответственно), и в 2,1 раза чаще, чем инсулин (27,8 и 13,0% случаев соответственно). Достоверных различий в частоте ОИМ у принимавших ПСМ2 как в виде монотерапии, так и в комбинации с бигуанидами и принимавших инсулин при ХБП I–IIIB не выявлено ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ХБП IV на инсулинотерапии ОИМ регистрировались чаще – 8,2 и 6,9%. Поскольку различие недостоверно ( $p < 0,05$ ), можно говорить только о тенденции.

Пациенты с ХСН IV ФК имели более тяжелую сопутствующую патологию, в том числе ХБП IIIB – IV. Это требовало назначения инсулина – с учетом сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) другие ЛС применять нельзя (рис. 5 и 6). Назначение инсулина пациентам с ХБП I–II в 2010–2013 гг. можно объяснить получением данных о снижении показателей смертности после ОИМ среди пациентов на инсулинотерапии (исследование DIGAMI) [6].

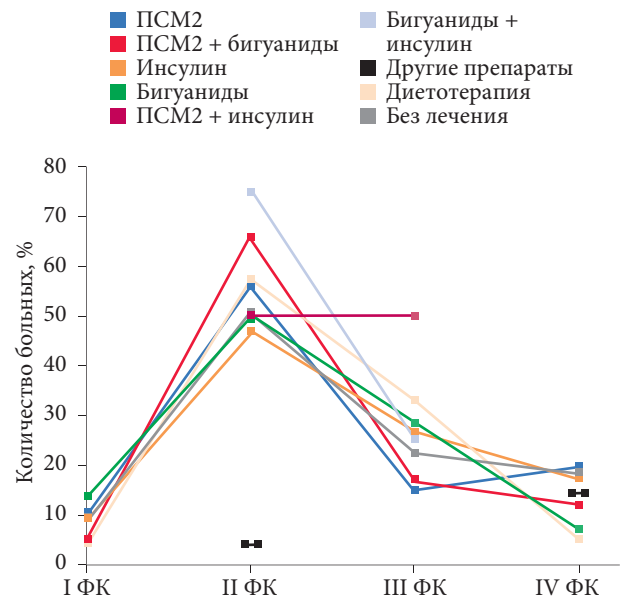


Рис. 4. Число случаев ОИМ среди пациентов с РВСД2 в зависимости от получаемой терапии и ФК ХСН, 2010–2013 гг.

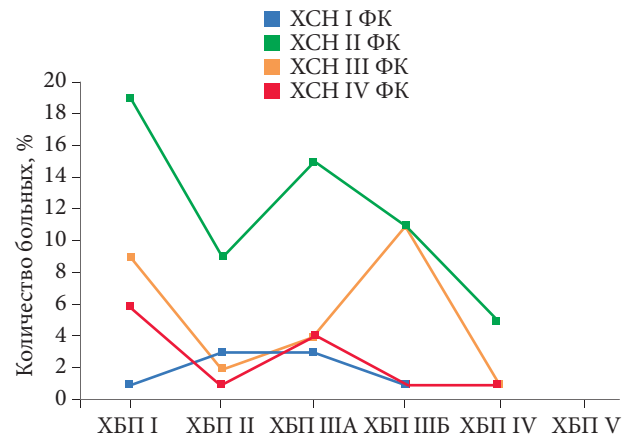


Рис. 5. Распределение больных на инсулинотерапии в зависимости от ФК ХСН и стадии ХБП, 2010–2013 гг.

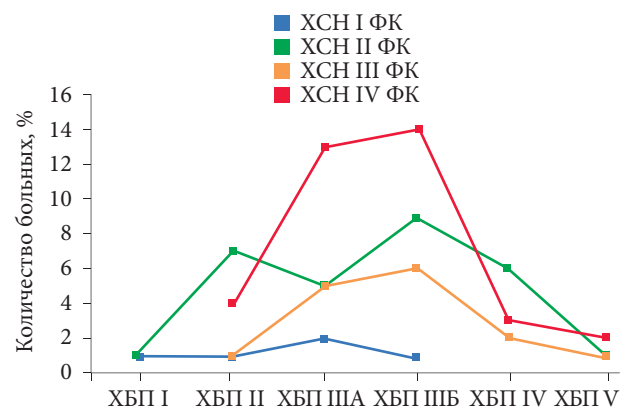


Рис. 6. Распределение больных на инсулинотерапии в зависимости от ФК ХСН и стадии ХБП, 2014–2016 гг.

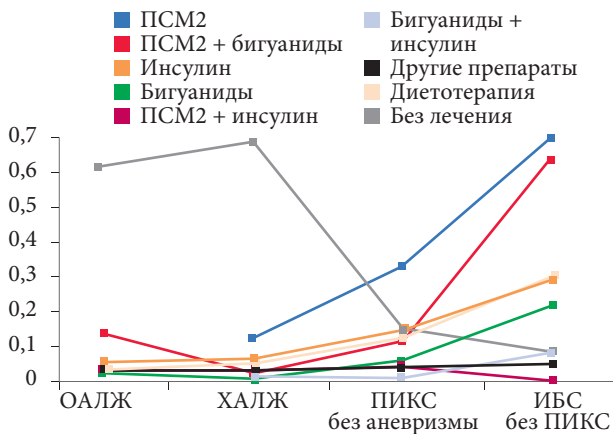


Рис. 7. Распределение больных в зависимости от получаемой терапии, наличия аневризмы ЛЖ и ПИКС

При поступлении в стационар часть пациентов с ХСН III–IV ФК принимали ПСМ2 и инсулин, с ХСН I–II ФК – бигуаниды. Среди госпитализированных с ОИМ чаще отмечалась ХСН III–IV ФК: I ФК – у 16 (20,3%) из 79 пациентов, II ФК – у 119 (27,4%) из 434, III ФК – у 44 (32,3%) из 136, IV ФК – у 35 (38,8%) из 90 пациентов в соответствующей группе. Следует отметить, что у пациентов с ХСН III–IV ФК, принимавших бигуаниды на догоспитальном этапе, клинической картины лактатацидоза не наблюдалось.

В выборке 2010–2013 гг. среди пациентов с РВСД2 проанализирована сахароснижающая терапия до госпитализации в зависимости от наличия аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Выделены четыре группы: 36 (4,9%) пациентов с ОАЛЖ, 171 (23,1%) – с ХАЛЖ, 422 (57,1%) – с ПИКС без аневризмы, 110 (14,9%) – с ИБС без ПИКС. Среди пациентов с РВСД2 и ОИМ, осложненным острой аневризмой ЛЖ, на догоспитальном этапе ЛС не принимали 61,1%, среди пациентов с ХАЛЖ – 69,0%. В группе пациентов ПИКС без аневризмы чаще принимали ПСМ2, инсулин и ПСМ2 в сочетании с бигуанидами. В группе с ИБС без ПИКС пациенты получали ПСМ2, ПСМ2 в сочетании с бигуанидами и инсулин (рис. 7).

В выборке 2010–2013 гг. у наибольшего числа пациентов с операциями аортокоронарного шунтирования (АКШ) и стентирования коронарных артерий (СКА) в анамнезе указана ХСН II ФК, в выборке 2014–2016 гг. – ХСН II и IV ФК (табл. 1). Согласно данным литературы хирургические вмешательства и чрескожное коронарное вмешательство показаны для облегчения стенокардии у пациентов с ХСН при условии соблюдения ими врачебных рекомендаций [7]. Косвенно это подтверждается распространенностью многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с ХСН IV ФК: в 2010–2013 гг. – у 12,3% пациентов, 2014–2016 гг. – у 14,3%. Как следствие, повышение частоты госпитализаций пациентов с ХСН IV ФК.

Интегральными показателями эффективности терапии являются продолжительность и качество жизни пациентов [8]. Время с момента выявления СД 2 типа до наступления ОИМ у принимавших разные ЛС в зависимости от ФК ХСН и стадии ХБП приведены в табл. 2 и 3. При разных ФК ХСН и стадиях ХБП больший временной интервал между обозначенными событиями зафикси-

Таблица 1. Число больных РВСД2 с разными ФК ХСН, в анамнезе перенесших АКШ и СКА

Оперативное вмешательство	ХСН I ФК		ХСН II ФК		ХСН III ФК		ХСН IV ФК		Всего
	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)	
<i>Выборка 2010–2013 гг.</i>									
АКШ	3	8,33	23	63,89	8	22,22	2	5,56	36
СКА	3	6,00	37	74,00	7	14,00	3	6,00	50
<i>Выборка 2014–2016 гг.</i>									
АКШ	3	17,65	3	17,65	7	41,18	4	23,53	17
СКА	3	6,00	18	36,00	7	14,00	22	44,00	50

Таблица 2. Интервал от выявления СД 2 типа до наступления ОИМ в зависимости от получаемой терапии и ФК ХСН в выборке 2010–2013 гг., лет

Вид терапии/ее отсутствие	ХСН I ФК	ХСН II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК	Средний интервал
ПСМ2	8,1	7,7	8,4	9,5	8,2
ПСМ2 + бигуаниды	5,8	8,7	10,2	8,1	8,7
Инсулин	17,3	15,5	14,7	16,2	15,5
Бигуаниды	4,3	4,4	6,0	–	4,6
ПСМ2 + инсулин	–	10,8	11,7	14,0	11,7
Бигуаниды + инсулин	–	8,7	5,5	–	8,0
Другие препараты	14,3	7,0	7,5	10,8	9,4
Диетотерапия	4,3	4,4	4,7	2,4	4,2
Без лечения	1,5	3,9	8,3	1,9	4,1
<b>Средний интервал</b>	<b>8,1</b>	<b>8,7</b>	<b>10,1</b>	<b>9,4</b>	<b>9,0</b>

Таблица 3. Интервал от выявления СД 2 типа до наступления ОИМ в зависимости от получаемой терапии и ФК ХСН в выборке 2014–2016 гг., лет

Вид терапии/ее отсутствие	ХСН I ФК	ХСН II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК	Средний интервал
ПСМ2	6,0	7,3	7,2	8,4	7,6
ПСМ2 + бигуаниды	9,8	8,5	9,2	13,6	10,2
Инсулин	16,8	15,1	18,1	17,7	16,8
Бигуаниды	8,0	7,1	4,1	5,7	6,7
ПСМ2 + инсулин	3,0	12,0	11,8	9,0	9,2
Бигуаниды + инсулин	6,0	14,5	11,6	11,0	11,6
Другие препараты	13,0	17,4	4,0	8,2	12,3
Диетотерапия	3,4	3,6	6,8	5,8	4,7
Без лечения	7,5	5,5	5,3	4,8	5,3
<b>Средний интервал</b>	<b>8,3</b>	<b>8,5</b>	<b>8,9</b>	<b>10,3</b>	<b>9,1</b>



рован у пациентов, получавших инсулин. При ХСН II–III ФК, а также ХБП II–IV применение комбинации ПСМ2 и бигуанидов сопровождалось более поздним наступлением ОИМ, чем при использовании только ПСМ2. Сравнение выборок 2014–2016 и 2010–2013 гг. не выявило достоверного изменения ( $p < 0,05$ ) средних интервалов между диагностированием СД 2 типа и наступлением ОИМ в зависимости от вида лекарственной терапии и/или ФК ХСН (различия в пределах одного-двух лет).

Учитывая полученные данные, выполнен сравнительный анализ проводимой в амбулаторных условиях терапии ХСН (табл. 4). Увеличение интервала времени между выявлением СД 2 типа и наступлением ОИМ у пациентов с ХСН III ФК в 2014–2016 гг. по сравнению с периодом 2010–2013 гг. на 1,2 года могло быть связано с более частым назначением статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Разница в 1,2 года была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Различия в частоте приемов статинов, ингибиторов АПФ и АМКР в группах 2010–2013 и 2014–2016 гг. приводятся в табл. 4. Оценка вклада терапии в риски более раннего разви-

Таблица 4. Терапия ХСН, назначенная пациентам, %

Препараты	2010–2013 гг.	2014–2016 гг.
Статины	62,0	86,0
Бета-блокаторы	63,0	72,0
Ингибиторы АПФ	58,0	67,4
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	11,0	15,4
Антагонисты альдостероновых рецепторов	16,0	27,0
Петлевые диуретики	26,0	25,0
Нитраты	64,0	38,0
Ацетилсалициловая кислота	82,0	87,0

тия ОИМ проводилась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Полученные результаты представлены в процентах, чтобы лучше продемонстрировать статистические различия. Число пациентов с СД 2 типа в московской популяции, принимавших стандартные виды лечения ССЗ, не отличается от числа пациентов в странах Европы [9, 10].

### Обсуждение результатов

Процент лиц с нарушением УО, госпитализированных с неотложными состояниями в кардиологические отделения стационаров г. Москвы, составил в 2010–2013 и 2014–2016 гг. 30,2 и 34,5 % соответственно. Это согласуется с опубликованными ранее данными [11].

В 2010–2013 гг. пациенты с РВСД2 не получали сахароснижающую терапию при ХСН III ФК в 8,1% случаев, при ХСН IV ФК – в 10,0%; в 2014–2016 гг. – в 15,4 и 14,9% случаев соответственно. Анализ данных показал, что в 2014–2016 гг. по сравнению с 2010–2013 гг. увеличилось число госпитализированных пациентов с РВСД2 и ХСН III–IV ФК – с 30,6 до 50,3%. Среди пациентов с ХСН III–IV ФК и в 2010–2013, и 2014–2016 гг. преобладали применявшие ПСМ2 и инсулин.

Факторный анализ зависимости времени между диагностированием СД 2 типа и наступлением ОИМ от вида ЛС и ФК ХСН для выборки 2010–2013 гг. продемонстрировал достоверное влияние на указанный показатель только вида сахароснижающей терапии – 97,2% суммарной дисперсии. На ФК ХСН пришлось 2,73% дисперсии, взаимодействие факторов дало 0,05%. Для выборки 2014–2016 гг. на сахароснижающую терапию пришлось 94,7% общей дисперсии, ФК ХСН – 3,78%, взаимодействие факторов – 1,47%. Таким образом, решающее влияние на длительность интервала оказал вид сахароснижающей терапии. Однако различия между усредненными величинами по группам с разными ФК ХСН недостоверны ( $p < 0,05$ ). Это может свидетельствовать о влиянии на рассматриваемый показатель терапии статинами, бета-бло-

От диагностирования СД 2 типа до ОИМ при проведении инсулинотерапии проходило 15,5–18,1 года, терапии производными сульфонилмочевины второго поколения – 6,0–9,5, бигуанидами – 5,7–6,0 года. Делать вывод, что интервал между выявлением СД 2 типа и ОИМ зависит от рассмотренных препаратов, сложно. Возможно, новые сахароснижающие препараты откроют такую возможность. Более частый прием статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в 2014–2016 гг. по сравнению с 2010–2013 гг. обусловил увеличение интервала между рассматриваемыми событиями на 0,5–2,0 года

эндокринология



каторами, ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, АМКР и другими препаратами. Исследование, проведенное в Швеции, показало снижение смертности в результате регулярного лечения статинами, контроля уровня АД и глюкозы крови [12].

Средний возраст пациентов с разными ФК ХСН в выборке 2010–2013 гг. достоверно не отличался от среднего возраста пациентов соответствующих групп в выборке 2014–2016 гг. ( $p < 0,05$ ). Установлено, что на терапии инсулином находились более пожилые пациенты по сравнению с терапией бигуанидами. Пациенты на инсулинотерапии имели осложнения СД 2 типа: нефропатию, ретинопатию, ДАКН, что требовало регулярного осмотра специалистами и контроля лабораторных и инструментальных данных. Как правило, получавшие инсулин принимали статины, антигипертензивные препараты и имели более высокую приверженность лечению, чем принимавшие до госпитализации ПСМ2 и бигуаниды.

Проспективный анализ данных не выявил достоверной разницы во временном интервале между выявлением СД 2 типа и наступлением ОИМ у получавших пероральные сахароснижающие препараты пациентов, госпитализированных с ХСН III–IV ФК в 2010–2013 и 2014–2016 гг. ( $p < 0,05$ ), и получавших инсулин. В последней группе у пациентов с ХСН III ФК отмечено увеличение интервала между событиями на 1,2 года (по сравнению с данными за 2010–2013 гг.), что

обусловлено более частым приемом статинов, ингибиторов АПФ, калийсберегающих диуретиков.

Таким образом, проводимая сахароснижающая терапия у пациентов с ИБС и ХСН III–IV ФК, наряду с терапией ХСН и интервенционными методами лечения, может определять прогноз заболевания.

### Заключение

Время между диагностированием СД 2 типа и наступлением ОИМ при проведении инсулинотерапии составило 15,5–18,1 года, терапии ПСМ2 – 6,0–9,5, терапии бигуанидами – 5,7–6,0 года. Более частый прием статинов и ингибиторов АПФ в 2014–2016 гг. по сравнению с 2010–2013 гг. обусловил увеличение интервала между рассматриваемыми событиями на 0,5–2,0 года.

Делать однозначное заключение, что интервал между выявлением СД 2 типа и развитием ОИМ зависит от вида рассмотренной сахароснижающей терапии, сложно. Возможно, на это будут оказывать влияние сахароснижающие препараты новых поколений.

Сравнение числа пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в кардиологические отделения в 2010–2013 и 2014–2016 гг., показало, что доля пациентов на монотерапии бигуанидами достоверно увеличилась с 6,9 до 15,6%; на монотерапии ПСМ2 снизилась с 31,9 до 25,6%. Доля пациентов на монотерапии инсулином в 2010–2013 и 2014–2016 гг. составила 14,5 и 16,1% соответственно (различие недостоверно при  $p < 0,05$ ).

Доля госпитализированных с ХСН IV ФК на инсулинотерапии 2014–2016 гг. увеличилась. При этом если с 2010 по 2013 г. инсулин получал каждый седьмой пациент с ХСН IV ФК, то с 2014 по 2016 г. – каждый пятый.

Кроме того, выявлена следующая закономерность: у пациентов, госпитализированных с ХСН II–III ФК и ХБП II–IV и принимавших ПСМ2 в сочетании с бигуанидами, наблюдалось более позднее наступление ОИМ, чем у пациентов, принимавших ПСМ2.

Состояние пациентов перед госпитализацией ухудшалось на протяжении различного периода времени. При наличии ХСН III и IV ФК они продолжали принимать рекомендованные ранее бигуаниды, ПСМ2 и их комбинации, так как не могли обратиться в поликлинику с целью коррекции сахароснижающей терапии и терапии ХСН.

В группе пациентов с ХСН IV ФК в 2010–2013 гг. отношение рисков ОИМ среди получавших инсулин и бигуаниды составило 2,5:1,0 (17,6 и 7,1%), в группе пациентов с ХСН I ФК – 0,6:1 (8,8 и 14,3% соответственно). Большие объемы выборок позволяют экстраполировать оценку рисков на популяцию в целом. ☼

**Информация о конфликте интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Информация о финансировании.** Исследование выполнено на собственные средства авторов.

**Информация о вкладе каждого автора.** Авторы внесли равный вклад в выполнение исследования.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2016. Т. 16. № 1. С. 1–120.
2. Authors/Task Force Members, Ryden L., Grant P.J. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
3. Анциферов М.Б., Шернтанер Г. Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа в эпоху новых дан-



- ных о сердечно-сосудистой безопасности // Фарматека. 2016. № 16. С. 8–16.
4. Румянцев П.О., Саенко У.В., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 5. С. 48–55.
  5. Бахрушин В.Е. Программная реализация методов анализа нелинейных статистических связей в системе R // Программные системы и вычислительные методы. 2014. № 2. С. 228–238.
  6. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // BMJ. 1997. Vol. 314. № 7093. P. 1512–1515.
  7. McMurray J.J.V. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4S3. С. 4–68.
  8. Fleuri-Bahi G., Pol E., Navarro O. Handbook of Environmental Psychology and Quality of Life Research. Springer Switzerland, Bern, 2017.
  9. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.
  10. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
  11. Hu D.Y., Pan C.Y., Yu J.M., China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 21. P. 2573–2579.
  12. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 18. P. 1720–1732.

### The Influence of Glucose-Lowering Therapy, Statins and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors at the Time of Development of Myocardial Infarction in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

S.V. Kakorin<sup>1</sup>, I.A. Averkova<sup>2</sup>, A.M. Mkrtumyan<sup>3</sup>, G.G. Melkonyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ANO CDB SVYATITELYA ALEKSIYA, Moscow

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> City Clinical Hospital №4, Moscow

Contact person: Sergey Valentinovich Kakorin, kakorin-s@yandex.ru

**Objective.** To assess the frequency and terms of AMI occurrence in patients with type 2 DM depending on blood glucose lowering therapy preceding current hospitalization as well as to characterize AMI epidemiology in dependence to CHF functional class and CKD stage.

**Materials and methods.** A prospective study of 6138 patients discharged from 2010 to 2016 from the cardiology departments of the hospitals of Moscow, including 3704 – clinical hospital № 63 and № 4 (2010–2013) and 2434 – clinical hospital № 4 (2014–2016). It included examination, medical history, registration, laboratory and instrumental data from medical records with fixation of the received information in the database in the formation of the discharge medical report from the hospital.

**Results.** The interval between DM2 diagnosis and first AMI incidence depended on blood glucose lowering therapy type and CKD stage. Greater interval from DM2 diagnosis to AMI incidence in DM2 patients in 2014–2016, compared to 2010–2013 was caused by more frequent indication of statins, angiotensin converting enzyme inhibitors. The term between DM2 diagnosis and AMI incidence in patients, receiving insulin, was 15,5–18,1 years 2-nd generation sulfonylureas drugs 6,0–9,5, biguanides – 5,7–6,0 years. Comparison of DM2 patients number hospitalized in 2010–2013 and in 2014–2016 showed that the number of patients receiving biguanides monotherapy increased from 6,9% to 15,6% sulfonylureas monotherapy – decreased from 31,9% to 25,6%. Monotherapy by insulin was indicated to 14,5% in 2010–2013 and to 16,1% in 2014–2016 (difference not significant,  $p < 0,05$ ). The patients hospitalized with CHF II–III FC and CKD II–IV stages on combined therapy including sulfonylureas drugs of 2-nd generation and biguanides had a later occurrence of AMI in comparison to sulfonylureas monotherapy. Risk ratio for AMI occurrence between groups of patients with CHF of IV FC, receiving insulin and biguanides (2010–2013) was 2,5:1 (17,6% and 7,1% respectively), and in patients with CHF I FC it was 0,6:1 (8,8% and 14,3%).

**Conclusion.** Glucose-lowering therapy as well as the use of statins and angiotensin converting enzyme inhibitors influences the prognosis of AMI occurrence in patients with ICD under different CHF functional classes and CKD stages.

**Key words:** diabetes mellitus, glucose-lowering therapy, acute myocardial infarction, chronic heart failure, chronic kidney disease

Эндокринология



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

# Вопросы профилактики и лечения ожирения, метаболического синдрома с позиции гастроэнтеролога

И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

*Метаболический синдром – актуальная проблема современного общества. Практически каждый четвертый взрослый страдает от этого симптомокомплекса. В многочисленных исследованиях доказано, что среди пациентов с метаболическим синдромом смертность от ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета намного выше, чем среди лиц без указанной патологии.*

*Основными целями лечения больных ожирением и метаболическим синдромом являются снижение риска развития коморбидной патологии, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Для их достижения требуется комплексный подход: коррекция питания, физических нагрузок, применение препаратов, влияющих на факторы риска, ассоциированные с ожирением.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, здоровый образ жизни

## Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, в результате чего нарушается углеводный,

липидный, пуриновый обмен и развивается артериальная гипертензия (АГ). Основная идея создания концепции МС заключалась в выделении популяции с высоким сердечно-сосудистым риском, в которой модификация образа жизни и применение опти-

мальных лекарственных средств могут значительно снизить таковой.

Распространенность МС в популяции достигает 20–40%. Патологией чаще страдают лица среднего и старшего возраста (30–40%).

Установлено, что у пациентов с МС сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность существенно выше, чем у лиц без такового [1, 2]. Данная патология в три – шесть раз увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и АГ [3–5]

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [6] основным критерием диагностики метаболического синдрома является абдоминальное ожирение – окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин.

К дополнительным критериям относятся:

- ✓ артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст.;
- ✓ холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л;





- ✓ холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин;
- ✓ триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- ✓ гликемия натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л;
- ✓ нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы через два часа после приема 75 г глюкозы  $\geq$  7,8 и  $\leq$  1,1 ммоль/л.

Сочетание основного и двух дополнительных критериев свидетельствует о МС.

### Абдоминальное ожирение как составная часть метаболического синдрома

Результаты Фремингемского исследования продемонстрировали, что ожирение – один из основных факторов развития ишемической болезни сердца (ИБС). Поэтому избыточная масса тела была признана детерминантой высокого сердечно-сосудистого риска [7]. У лиц с ожирением в полтора – два раза выше риск развития коронарной болезни сердца и меньше продолжительность жизни [8].

Неблагоприятным прогностическим фактором служит прибавка массы тела в молодом и среднем возрасте на 5–10 кг. Так, у женщин увеличивается риск развития ИБС, СД 2 типа и АГ по сравнению с женщинами, у которых прибавка массы тела не превысила 2 кг [9].

По данным Национального исследовательского центра «Здоровое питание», Россия занимает четвертое место в мире по ожирению. Среди лиц трудоспособного возраста каждый третий страдает ожирением, то есть более 32 млн. 54% мужчин старше 20 лет имеют избыточную массу тела, 15% – ожирение. Избыточная масса тела отмечается у 59% российских женщин, ожирение – у 28,5%. У больных ожирением артериальная гипертензия встречается в 73,3% случаев, ИБС – в 57,3%, СД 2 типа – в 64%, гиперхолестеринемия – в 60% случаев. Избыточной массой тела или ожирением обусловлено бесплодие по меньшей мере у 2 млн женщин [10].

Для диагностики ожирения используется индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Нормальный ИМТ – от 25 до 30  $\text{кг}/\text{м}^2$ . ИМТ более 25 и менее 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  свидетельствует об избыточной массе тела, 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  и более – об ожирении.

В Российской Федерации применяют классификацию ожирения, предложенную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Так, в зависимости от ИМТ выделяют три степени ожирения:

- первая степень – 30–35  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;
- вторая – 35–40  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;
- третья (морбидное ожирение) – 40  $\text{кг}/\text{м}^2$  и более.

В 2014 г. Американская диабетическая ассоциация приняла классификацию ожирения, учитывающую помимо ИМТ наличие или отсутствие коморбидной патологии. К последней относятся предиабет, СД 2 типа, АГ, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), остеоартроз и др.

Новая классификация связывает коморбидную патологию с наличием ожирения, и, исходя из этого, применяются различные виды лечения.

В настоящее время выделяют несколько причин развития ожирения [11].

Одна из них – генетические факторы. Описано более 430 генов, маркеров и хромосомных участков, связанных с ожирением. Другая – образ жизни. Речь, в частности, идет о снижении физической активности, неправильном рационе питания, а именно высоком потреблении жиров и легкоусвояемых углеводов, недостаточном потреблении клетчатки.

Значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, соответствующее по данным компьютерной томографии площади 130  $\text{см}^2$ , как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [12]. Висцеральная жировая ткань богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Образующиеся в висцеральной жировой

ткани биологически активные вещества, такие как эстрогены, ангиотензиноген, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины, лептин, резистин, адипонектин, оказывают негативные сосудистые, метаболические, воспалительные и другие эффекты на сердечно-сосудистую систему.

### Метаболический синдром и заболевания желудочно-кишечного тракта

Влияние МС на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа доказано. Поэтому до недавнего времени его диагностика и лечение были прерогативой кардиологов и эндокринологов. Однако в последние годы этой проблемой стали заниматься гастроэнтерологи: появились данные о связи между МС и функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Установлено, что ожирение может обуславливать развитие НАЖБП, в ряде случаев прогрессирующей в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), ГЭРБ и синдрома хронического (функционального) запора [13].

Сегодня НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС. По данным российских исследователей, при МС неалкогольная жировая болезнь печени диагностируется в 100% случаев, при этом на долю НАСГ приходится 42% [14].

В свою очередь НАЖБП ассоциируется с развитием атеросклероза. Известно, что для этого необходимы два условия: нарушение липидного обмена и эндотелиальная дисфункция [15–17]. Оба условия реализуются у пациентов с НАЖБП. Усиленный окислительный стресс, системное воспаление с высвобождением провоспалительных цитокинов, нарушенный метаболизм липопротеинов оказывают проатерогенное воздействие, что влияет на функцию эндотелия.

Нарушение функции печени ведет к атерогенной дислипидемии («атеросклероз – болезнь гепатоцита»). Однако, поскольку печень

эндокринология



одновременно является и органом-мишенью, развивается НАЖБП [18].

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.* Метаанализ эпидемиологических исследований о взаимосвязи ожирения и ГЭРБ показал, что избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с появлением жалоб, характерных для ГЭРБ (отношение риска 1,43 при 95%-ном доверительном интервале 1,158–1,774 и 1,94 при 95%-ном доверительном интервале 1,468–2,566 соответственно), развитием эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода [19]. Основными причинами высокой частоты развития ГЭРБ у пациентов с ожирением признаны повышение внутрибрюшного давления, что в свою очередь провоцирует развитие патологического кислого рефлюкса, интрагастрального давления, нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера и ослабление внешних ножек диафрагмы, слабый пищеводный клиренс, транзитная релаксация нижнего пищеводного сфинктера [19, 20].

В развитии заболеваний органов пищеварения и появлении компонентов МС значительная роль отводится хроническому стрессу. Длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь обуславливает дисфункцию вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, следовательно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукцию гастрина, увеличение секреции соляной кислоты обкладочными клетками [21].

*Запоры.* У детей с избыточной массой тела отмечен повышенный риск функциональных запоров.

Хронические запоры нередко являются следствием низкого потребления пищевых волокон. Дефицит последних в рационе питания у пациентов с хроническими запорами может стать причиной увеличения массы тела.

## Профилактика и лечение

Рациональное питание, регулярные физические нагрузки, устранение модифицируемых факторов риска составляют основу профилактики ожирения и МС.

Лечение МС направлено на основные его компоненты и предполагает изменение образа жизни, терапию ожирения, инсулинорезистентности и гипергликемии, АГ, дислипидемии, НАЖБП. Первое место среди указанных мероприятий занимает модификация образа жизни: гипокалорийная диета и адекватная физическая нагрузка. В распоряжении Правительства Российской Федерации от 25.10.2010 № 1873-р «Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» отмечено, что «питание большинства взрослого населения не соответствует принципам здорового питания из-за потребления пищевых продуктов, содержащих большое количество жира животного происхождения и простых углеводов, недостатка в рационе овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов, что приводит к росту избыточной массы тела и ожирению, распространенность которых за последние 8–9 лет возросла с 19 до 23%, увеличивая риск развития сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний». Именно поэтому необходимо усиление пропаганды здорового питания населения, в том числе с использованием средств массовой информации, снижение распространенности ожирения и гипертонической болезни среди населения – на 30%, сахарного диабета – на 7% [22].

Основной вклад в снижение массы тела вносит уменьшение калорийности пищи [23]. Однако при соблюдении диеты возникает ряд проблем: низкая приверженность, постоянное чувство голода, риск поражения органов пищеварения. Быстрое снижение массы тела и использование очень низкокалорийной диеты (< 500 ккал/сут) не рекомендуется больным НАЖБП, так как активизируются воспаление и фиброгенез в печени.

В современной диетологии происходит смещение фокуса с соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов на цельную диету и пищевое поведение [24]. Приоритет отдается продуктам с низкой энергетической плотностью, при этом увеличивается доля продуктов с повышенным содержанием воды. Это приводит к более выраженному снижению массы тела [25].

Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что ограничение калорийности, самоконтроль и обучение более важны, чем состав питания. Снижение массы тела даже при ее увеличении в будущем влияет на провоспалительные маркеры и биохимические показатели, его положительный эффект сохраняется в течение длительного времени [26].

Однако уменьшение массы тела вследствие модификации питания может привести к повышению уровня гормонов, которые увеличивают аппетит. Уровни этих гормонов не снижаются до исходных показателей, поэтому для предотвращения рецидивов необходимы долгосрочные стратегии по снижению массы тела [27].

Практически все современные диеты предполагают потребление большого количества пищевых волокон. Их минимальная суточная доза должна составлять не менее 30 г, что соответствует 400 г овощей и фруктов. Однако большинство населения ежедневно потребляет около 15 г пищевых волокон.



Пищевые волокна:

- ✓ уменьшают доступность пищевых веществ (жиров) для действия пищевых ферментов;
- ✓ связывают и выводят желчные кислоты, холестерин, соли тяжелых металлов, канцерогены, радионуклиды;
- ✓ ускоряют продвижение химуса по кишечнику за счет механической стимуляции перистальтики;
- ✓ задерживают воду в желудке, вызывая его растяжение, что способствует подавлению чувства голода, создают иллюзию насыщения;
- ✓ уменьшают всасывание жиров и холестерина;
- ✓ являются пищевым субстратом для сахаролитических бактерий и подавляют рост протеолитических бактерий;
- ✓ образуют короткоцепочечные жирные кислоты при ферментации кишечными микробами.

Важным компонентом лечения ожирения являются физические упражнения, которые должны подбираться индивидуально с учетом возраста и сопутствующей патологии.

Рекомендуемый уровень физической активности – 30–45 минут три-четыре раза в неделю на фоне частоты сердечных сокращений 65–70% от максимальной для данного возраста. Пациентам с ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировок подбирается с учетом результатов нагрузочного теста.

Увеличение физической активности необходимо не только для коррекции метаболических нарушений, но и для профилактики развития СД 2 типа. Регулярные физические упражнения позволяют снизить артериальное давление, уровень ТГ, повысить уровень ЛПВП, улучшить функцию эндотелия, у пациентов с СД 2 типа улучшить чувствительность к инсулину, облегчить гликемический контроль [28]. Физические упражнения способствуют значительному снижению содер-

жания жира в печени, при этом масса тела может не уменьшиться или уменьшиться незначительно. Не исключают их воздействие на печеночные маркеры апоптоза, уменьшение отложения висцерального жира и концентрации в крови свободных жирных кислот. Физические упражнения позволяют сократить на треть риск развития НАСГ или выраженного фиброза при НАСГ [29]

Желаемый результат лечения – уменьшение массы тела на 5–15% от исходного уровня за три – шесть месяцев и ее стабилизация в дальнейшем. Повторные курсы снижения массы тела возможны через полгода, один раз в год или два года для постепенного достижения эффекта и закрепления здоровых пищевых привычек.

Из медикаментозных средств на основе пищевых волокон стоит выделить Мукофальк (псиллиум). Это единственный лекарственный препарат, содержащий стандартизированную дозу высококачественных пищевых волокон и имеющий сбалансированный состав.

Мукофальк является препаратом растительного происхождения. Он содержит оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). Мукофальк более чем на 50% состоит из мягких пищевых волокон на основе разветвленного арабиноксилана, образующего гелеобразующую фракцию препарата.

Мягкие пищевые волокна сильно набухают в воде и превращаются в слизистую студнеобразную массу. Грубые пищевые волокна проходят через желудочно-кишечный тракт почти в неизменном виде, воду впитывают, однако сохраняют свою форму.

Пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обладает своим лечебным эффектом. Фракция А (30%) растворяется в щелочной среде, не ферментируется бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем). Она нормализует моторику кишечника.

Гельформирующая фракция В (55%) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты. Она способствует снижению уровня холестерина, улучшает консистенцию и проходимость стула при запорах и диарее, в последнем случае за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) вязкая и быстро ферментируемая кишечными бактериями. Она способствует замедлению эвакуации содержимого желудка и оказывает пребиотическое воздействие. Данная фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника. Ее ферментация в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот.

В исследовании, проведенном на кафедре профессора И.В. Маева, включение псиллиума в комплекс мероприятий по снижению массы тела (гипокалорийная диета, физическая нагрузка) позволило повысить эффективность лечения в два раза. Добавление в схему терапии лактулозы не дало дополнительных преимуществ, несмотря на ее пребиотическое действие [30].

Псиллиум связывает до 150 мл воды с каждым приемом пищи и покрывает треть суточной потребности в пищевых волокнах, поэтому можно утверждать, что он вносит дополнительный вклад в соблюдение диеты и полноценная диета переносится гораздо лучше.

Псиллиум оказывает положительное влияние на углеводный обмен, что особенно актуально при выборе лечения больных МС, СД и НАЖБП. Так, в работе J.W. Anderson и соавт. (1999) прием 10 г псиллиума в день (три пакетика Мукофалька) в течение восьми недель привел к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с приемом плацебо [31]. Метаанализ 35 исследований (2015)

эндокринология



продемонстрировал, что на фоне длительного использования псиллиума у пациентов с СД 2 типа уровень глюкозы натощак снизился в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл,  $p < 0,001$ ), гликированного гемоглобина – на 0,97% (-10,6 ммоль/моль,  $p = 0,048$ ). Отмечались достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) постпрандиального уровня глюкозы в крови – на 29 мг/дл (-1,62 ммоль/л) и тенденция ( $p = 0,23$ ) к снижению постпрандиального уровня инсулина [32].

Снижение ИМТ на фоне приема Мукофалька объясняется тем, что препарат замедляет эвакуацию содержимого желудка, уменьшает объем потребляемой пищи и ее калорийность. Еще один механизм действия псиллиума при ожирении, описанный в литературе, – адсорбция части жиров и холестерина из пищи [33].

Большинство пищевых волокон способствуют снижению общего холестерина в сыворотке крови, максимально этот эффект выра-

жен у псиллиума [34, 35]. Гиполипидемическое действие псиллиума подтверждено в нашей работе [35]: общий ХС снизился на 14,2%, ХС ЛПНП – на 15,4%. Уровень ТГ статистически достоверно не изменился. Повышение ХС ЛПВП также оказалось недостоверным.

Гиполипидемическое действие псиллиума в большей степени выражено при приеме во время еды. Препарат может быть использован для длительной терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

В 1998 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум, могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при

легкой и умеренной гиперхолестеринемии.

В 2003 г. данная рекомендация была подтверждена Европейским агентством лекарственных средств.

В апреле 2017 г. в инструкцию препарата Мукофальк внесено новое показание к применению – вспомогательное средство к диете при гиперхолестеринемии.

### Заключение

Основной целью лечения больных МС и ожирением является улучшение качества жизни, увеличение ее продолжительности, снижение риска коморбидной патологии, в том числе заболеваний органов пищеварения, которые не только влияют на развитие МС, но и сами становятся его мишенями.

Для достижения цели требуется комплексный подход, включающий коррекцию питания, физических нагрузок, применение препаратов, влияющих на множественные факторы риска ожирения и МС. ☼

### Литература

- Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. № 1. P. 40–47.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 21. P. 2709–2716.
- Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 861–867.
- Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H. et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 8. P. 2013–2018.
- Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 8. P. 1003–1010.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // *Практическая медицина*. 2010. № 5 (44). С. 81–101.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Inter. Med*. 2002. Vol. 162. № 16. P. 1867–1872.
- Fontaine K.R., Redden D.T., Wang C. et al. Years of life lost due to obesity // *JAMA*. 2000. Vol. 289. № 2. P. 187–193.
- Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med*. 1995. Vol. 333. № 11. P. 667–685.
- Федеральная служба государственной статистики, май 2014 // [www.endocrincentr.ru/disease/oshirenje/disease](http://www.endocrincentr.ru/disease/oshirenje/disease) <http://ria.ru/society>.
- Аметов А.С. Вилдаглиптин. Возможности оптимального контроля сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18. № 4. С. 125–129.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J*. 2007. Vol. 28. № 12. P. 1462–1536.
- Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015. № 1. С. 27–36.
- Корнеева О.Н., Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 17. С. 63–65.



15. *Pasana T., Fuchs M.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease: a critical analysis // *Clin. Liver Dis.* 2012. Vol. 16. № 3. P. 599–613.
16. *Targher G., Day C.P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 14. P. 1341–1350.
17. *Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. № 10. P. 1579–1584.
18. *Лазебник Л.Б.* Гепатоцит и атеросклероз // *Клиническая геронтология.* 2012. Т. 18. № 1–2. С. 3–9.
19. *Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B.* Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 3. P. 199–211.
20. *El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L.* Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 6. P. 1243–1250.
21. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008. № 2. С. 92–96.
22. Распоряжение Правительства РФ от 25.10.2010 № 1873-р.
23. *Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al.* Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 9. P. 859–873.
24. *Rolls B.J.* Plenary lecture 1: Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity // *Proc. Nutr. Soc.* 2010. Vol. 69. № 1. P. 70–79.
25. *Ello-Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H. et al.* Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 6. P. 1465–1477.
26. *Cesa G.L., Manzoni G.M., Bacchetta M. et al.* Virtual reality for enhancing the cognitive behavioral treatment of obesity with binge eating disorder: randomized controlled study with one-year follow-up // *J. Med. Internet Res.* 2013. Vol. 15. № 6. ID e113.
27. *Blüher M., Rudich A., Klötting N. et al.* Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. № 2. P. 342–349.
28. *Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Ключкова А.Е. и др.* Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? М.: Прима-принт, 2017.
29. *Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M. et al.* Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 3. P. 460–468.
30. *Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др.* Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом // *Лечащий врач.* 2016. № 4 // [www.lvrach.ru/2016/04/15436457/](http://www.lvrach.ru/2016/04/15436457/).
31. *Anderson J.W., Jones A.E., Riddell-Mason S.* Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats // *J. Nutr.* 1994. Vol. 124. № 1. P. 78–83.
32. *Gibb R.D., McRorie J.W., Russell D.A. et al.* Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102. № 6. P. 1604–1614.
33. *Wang Z.Q., Zuberi A.R., Zhang X.H. et al.* Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet // *Metabolism.* 2007. Vol. 56. № 12. P. 1635–1642.
34. *Bays H., Stein E.A.* Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents // *Expert Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 11. P. 1901–1938.
35. *Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Сильвестрова С.Ю. и др.* Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. № 3. P. 62–67.

### The Prevention and Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome from a Gastroenterologist's Point of View

I.A. Komissarenko, S.V. Levchenko

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, [komissarenko@mail.ru](mailto:komissarenko@mail.ru)

*Metabolic syndrome is an urgent problem in modern society. Almost every fourth adult suffers from this symptom complex. Numerous studies have shown that mortality from coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus among patients with metabolic syndrome is much higher than among persons without this pathology.*

*The main objectives of treatment of patients with obesity and metabolic syndrome are the reduction of the risk of comorbid pathology development, improvement of life quality and increase of life expectancy. To achieve them it requires an integrated approach: adjustment of nutrition, physical activity, use of drugs affecting risk factors of obesity.*

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, diabetes, healthy lifestyle

Эндокринология



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии

# Модуляция кишечной микробиоты метформинном

Н.Э. Хачатурян<sup>1, 2</sup>, Л.В. Егшатын<sup>1, 3</sup>

Адрес для переписки: Лилит Ваниковна Егшатын, lilit.egshatyan@yandex.ru

*В последнее время появились многочисленные данные о роли микробиоты кишечника в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. В связи с этим представляется актуальным поиск препаратов, направленных на коррекцию гипергликемии и метаболических нарушений через ее модуляцию. Их применение может оказать положительный эффект на макроорганизм за счет улучшения качественного и количественного состава микробиоты.*

*В статье представлен обзор современной литературы о влиянии пероральной сахароснижающей терапии, в частности метформина, на микробиоту кишечника. Метформин является препаратом первой линии и наиболее широко используется для лечения предиабета и сахарного диабета 2 типа. Он вызывает широкий спектр физиологических эффектов на метаболизм, однако механизм его действия до сих пор изучен недостаточно. Последние данные свидетельствуют о метформин-индуцированном изменении качественного состава микробиоты кишечника, в частности о повышении представленности бактерий рода *Akkermansia spp.* и уменьшении условно патогенной флоры. Препарат также влияет на синтез глюкагоноподобного пептида 1. Не исключено, что указанный эффект реализуется через модуляцию микробиоты кишечника и синтез бактериями короткоцепочечных жирных кислот. Поэтому представляется актуальным изучение влияния агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на микробиоту кишечника не только с целью коррекции метаболических нарушений, но и возможного улучшения ее качественного состава.*

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, микробиота кишечника, метформин, глюкагоноподобный пептид 1

## Введение

Учение о микроорганизмах, населяющих человеческий организм, насчитывает не одно столетие. Начало эвристического этапа ассоциируется с А. ван Левенгуком (XVIII в.), который обнаружил в организме человека и животных микроорганизмы. Следующий этап можно охарактеризовать как накопительный. Огромный вклад внесли И.И. Мечников, Л.Г. Перец, Л. Пастер, Р. Кох, Н.Ф. Гамалей и др. В этот период были обнаружены и идентифицированы микроорганизмы в разных органах человека, изучены их свойства и роль. 30–90-е гг. прошлого столетия – этап детализации. Благодаря современным микробиологическим методам исследования изучена не только роль отдельных представителей нормальной и патологической микрофлоры, но и обусловленные ими механизмы нарушения гомеостаза.

В конце XX – начале XXI в. сформировалось представление о микрофлоре как еще об одном органе человеческого организма.

Термин «микробиота» был введен Дж. Ледербергом [1].

В настоящее время под микробиотой понимают совокупность микроорганизмов, их генов и взаимоотношений внутри определенной среды с акцентом на их таксономическом составе.

Наибольшей плотностью и совокупной биомассой, а также зна-

чением для физиологии обладает микробиота кишечника (МК). Ее вес достигает 3–5 кг.

В просвете желудочно-кишечного тракта у здоровых лиц обитает более  $10^{14}$  бактериальных клеток, что на порядок выше общего числа клеток организма [2]. Содержание симбиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте широко варьируется – от  $10^{12}$ – $10^3$  КОЕ/г в желудке до  $10^{12}$ – $10^{13}$  КОЕ/г в дистальных отделах толстой кишки.

Для идентификации микроорганизмов как в научных исследованиях, так и в рутинной клинико-лабораторной бактериологической практике используется ген 16S рПНК. Исследования последнего десятилетия, проведенные с помощью метагеномного анализа, показали, что у здоровых взрослых в МК доминируют представители пяти филумов (отделов) бактерий: грамположительные *Firmicutes*, *Actinobacteria* и грамотрицательные *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. До 90% приходится на *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [3]. В здоровой МК *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, как правило, представлены в меньшем количестве. Однако именно эти микроорганизмы оказывают значительное влияние на состояние макроорганизма.

Микробиота организма в целом и кишечника в частности является своеобразным индикатором макроорганизма – в зависимости от физиологических, диетических, климатических и географических факторов изменяется ее качественный и количественный состав. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали связь между качественными и количественными изменениями МК и синдромами, ассоциированными с неправильным питанием. Речь, в частности, идет об ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете (СД) 2 типа, атеросклерозе [2, 4–6]. При ожирении и СД 2 типа отмечено уменьшение численности *Bacteroidetes* и увеличение количества *Firmicutes* [7, 8]. Приходится констатировать, что на сегодняшний день относительно хорошо изучены механизмы

морфологических и функциональных изменений при метаболическом синдроме, недостаточно – вклад в его этиологию и патогенез МК. Кроме того, нет единого мнения о том, что представляет собой «типичная» микробиота при метаболическом синдроме.

Сказанное выше обуславливает актуальность изучения препаратов, направленных на коррекцию метаболических нарушений, на предмет их воздействия через модуляцию микробиоты, что может положительно повлиять и на макроорганизм.

В статье будут подробно рассмотрены эффекты метформина.

### Влияние на численность и состав микробиоты кишечника

Метформин (МЕТ) вызывает широкий спектр физиологических эффектов, однако механизм его действия до сих пор изучен недостаточно.

У человека и животных МЕТ абсорбируется и накапливается преимущественно в кишечнике. Установлено, что его содержание в тонкой кишке во много раз превышает таковое в плазме и других тканях [9]. Именно этим объясняется развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата. Внутривенное применение МЕТ в отличие от перорального не улучшает гликемию [10].

Метформин влияет на активность генов, регулирующих метаболизм ксенобиотиков, клеточный стресс, энергетический обмен, биосинтез, передачу сигналов и т.д. Их экспрессия меняется также при снижении энергетической ценности пищи [11]. У нематод *Caenorhabditis elegans* МЕТ воздействует на метаболизм метионина и фолата (как антифолатный препарат) бактерий-симбионтов и замедляет процесс старения в присутствии *Escherichia coli*. Фолатный цикл признан ключевым регулятором клеточного метаболизма и интегратором нутриентного статуса, поэтому назначение МЕТ имитирует эффект ограничения калорийности питания. У человека

МЕТ также приводит к дефициту фолата и витамина  $B_{12}$  и повышению уровня гомоцистеина. Кроме того, препарат действует как прямой метаболический стрессор [12]. В исследовании К. Forslund и соавт., в котором участвовали 784 пациента с СД 2 типа, в группе МЕТ по сравнению с контрольной группой отмечалось обилие бактерий *Subdoligranulum* и *Akkermansia*. Таким образом, терапия препаратом ассоциировалась с более здоровым составом микробиоты кишечника [13]. У получавших его наблюдалось более высокое содержание *Adlercreutzia* [14].

Функциональный анализ продемонстрировал значительное увеличение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират и пропионат [13]. У пациентов с СД 2 типа, не получавших МЕТ, повысилась численность *Eubacterium* и *Clostridiaceae* SMB53 [14] и сократилось количество бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Roseburia*, *Subdoligranulum*), и кластера бутират-продуцирующих *Clostridiales* [13]. Это доказывает влияние микробиоты на антидиабетический эффект МЕТ через деградацию муцина и синтез короткоцепочечных жирных кислот. F.H. Karlsson и соавт. установили связь между приемом МЕТ и повышением количества энтеробактерий (*Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* и *Salmonella*), а также снижением числа *Clostridium* и *Eubacterium* у пациентов с СД 2 типа [15].

В 2014 г. изучено влияние диетотерапии и МЕТ на метаболические показатели. Шестинедельные мыши в течение 28 недель находились на диете с повышенным содержанием жиров (ПСЖ) [16]. Их разделили на несколько групп: первая – диета с ПСЖ с переходом в дальнейшем на МЕТ (300 мг/кг) в течение десяти недель, вторая – диета с ПСЖ, третья – диета с ПСЖ с переходом на нормальное питание (НП) в течение десяти недель, четвертая – НП, пятая – НП с переходом в дальнейшем на МЕТ в течение десяти недель.

В группе диеты с ПСЖ наблюдалось увеличение массы тела, уровня глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), а также снижение

инсулинорезистентности тканей (НОМА-IR), нарушение функции  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ) и липидного обмена (рис. 1). В группе ПСЖ и MET масса тела после добавления препарата не увеличивалась, несмотря на продолжение диеты.

Отмечалось снижение гликемии, особенно у самок, и НОМА-IR. Однако существенного влияния метформина на НТГ и функцию  $\beta$ -клеток не зарегистрировано. Эффект MET на уровень общего холестерина (ХС) различался

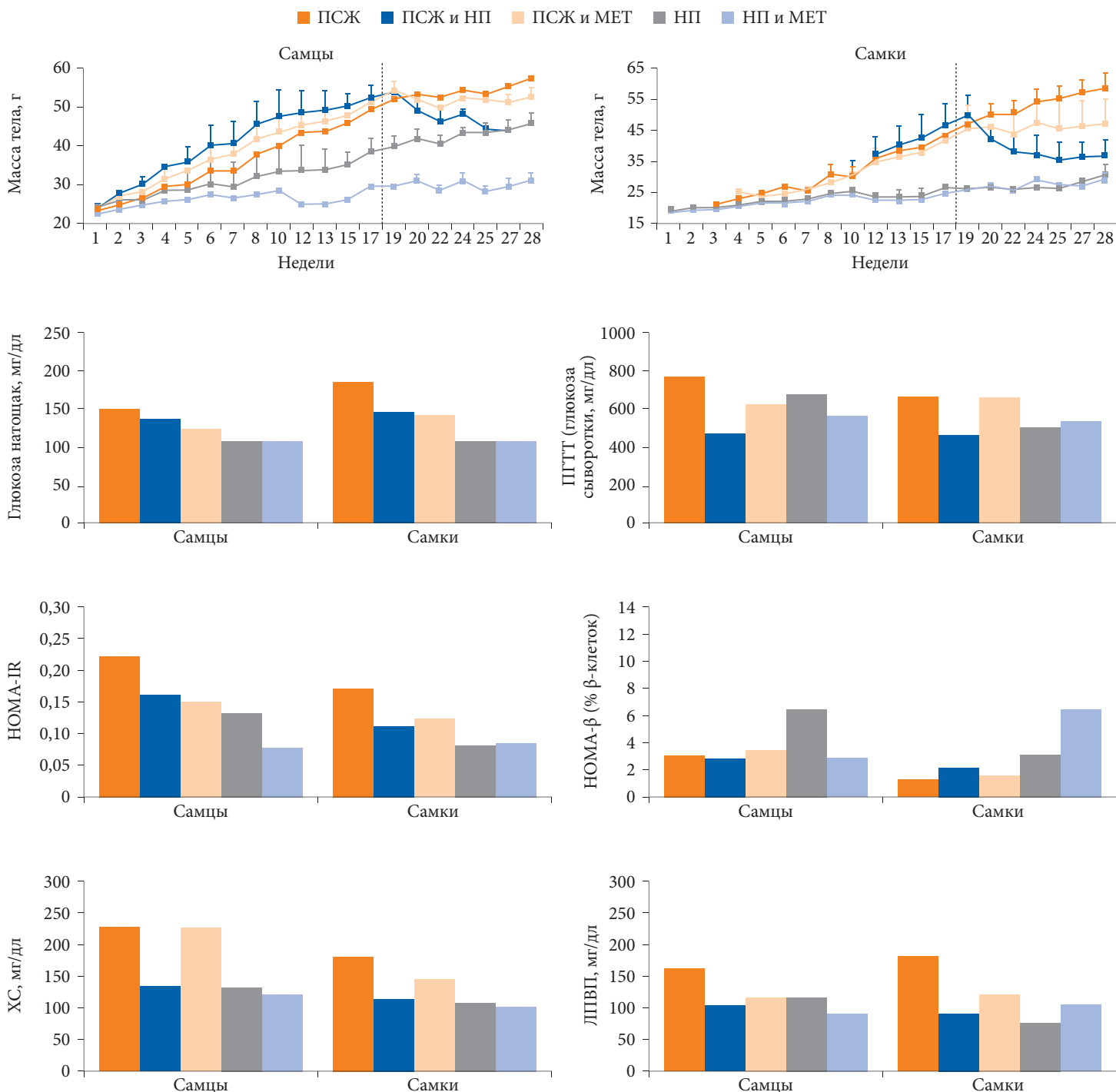


Рис. 1. Влияние диетотерапии и MET на метаболические показатели у мышей в эксперименте





в зависимости от пола – значительное снижение у самок ( $p = 0,023$ ). Терапия МЕТ также способствовала уменьшению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В группе ПСЖ и НП выявлено значительное снижение массы тела, уровня глюкозы натощак, улучшение НТГ, уменьшение концентрации ХС, ЛПВП и резистентности к инсулину. Однако переход на НП, так же как терапия метформином, не оказал существенного влияния на показатели НОМА- $\beta$ . В группе НП не было выявлено никаких метаболических нарушений, в группе НП и МЕТ добавление препарата не повлияло на уровень метаболических биомаркеров (см. рис. 1).

Помимо метаболических маркеров в работе изучался состав МК. В группе ПСЖ отмечалось уменьшение количества *Bacteroidetes* до  $43,79 \pm 22,35\%$  и увеличение численности *Firmicutes* до  $50,73 \pm 19,2\%$ . В группе НП, наоборот, количество *Bacteroidetes* увеличилось до  $79,4 \pm 10,0\%$ . В группе ПСЖ и МЕТ после добавления препарата численность *Bacteroidetes* повысилась до  $77,45 \pm 8,73\%$ . Кроме того, возросло количество *Verrucomicrobia* до  $12,4 \pm 5,26\%$ , *Akkermansia muciniphila* до  $12,4 \pm 5,26\%$  и *Clostridium cocleatum* до  $0,1 \pm 0,09\%$  в отличие от группы ПСЖ и группы ПСЖ и НП. Прием МЕТ также повлиял на состав микробиоты мышей, получавших НП. Численность семейств *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, а также *Alistipes* spp., *Akkermansia* spp. и *Clostridium* spp. в группе НП и МЕТ была выше, чем в группе НП.

В исследовании выявлены особенности состава МК в зависимости от гендерной принадлежности. Так, в группе ПСЖ численность *Bacteroidetes* оказалась выше у самок, в группе ПСЖ и НП количество *Tenericutes* было больше у самцов, в группе НП – *Parabacteroides* spp. – у самок, в группе ПСЖ и МЕТ – *Coprobacillus* spp. – у самцов, а *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., семейства *Lactobacillaceae*, класса *Bacteroidia* – у самок. Раз-

личий в составе МК между самцами и самками в группе НП и МЕТ не обнаружено (рис. 2).

В другом экспериментальном исследовании на мышах выявлено, что МЕТ влияет на представленность бактерии *A. muciniphila* и улучшает гликемический контроль. На фоне терапии также увеличилось количество бокаловидных клеток, производящих муцин. Последний является источником питания для *Akkermansia* [17].

В 2016 г. проанализированы численность и состав МК у 112 колумбийских женщин [18]. 84 из них не страдали СД 2 типа (БСД). Среди пациенток с СД 2 типа 14 принимали МЕТ (МЕТ+), 14 – нет (МЕТ-). В группе СД 2 типа и МЕТ- одна участница исследования находилась на инсулине, две – на глибенкламиде, 11 ранее не получали медикаментозного лечения.

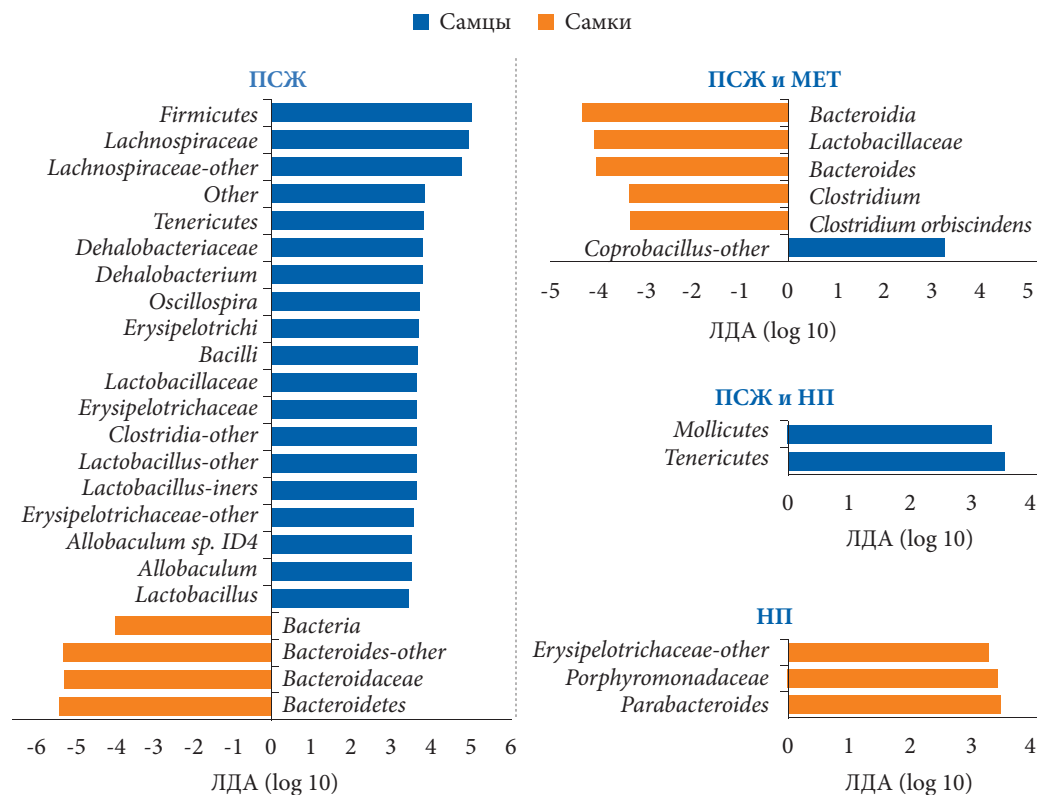
Статистически значимых различий по демографическому, антропометрическим, клиническим

параметрам между группами не выявлено.

В отличие от группы БСД группа СД 2 типа и МЕТ+ имела более высокие показатели гликемии натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и НОМА-IR, а также более низкий уровень инсулин-сенситизирующего гормона адипонектина ( $p < 0,05$ ).

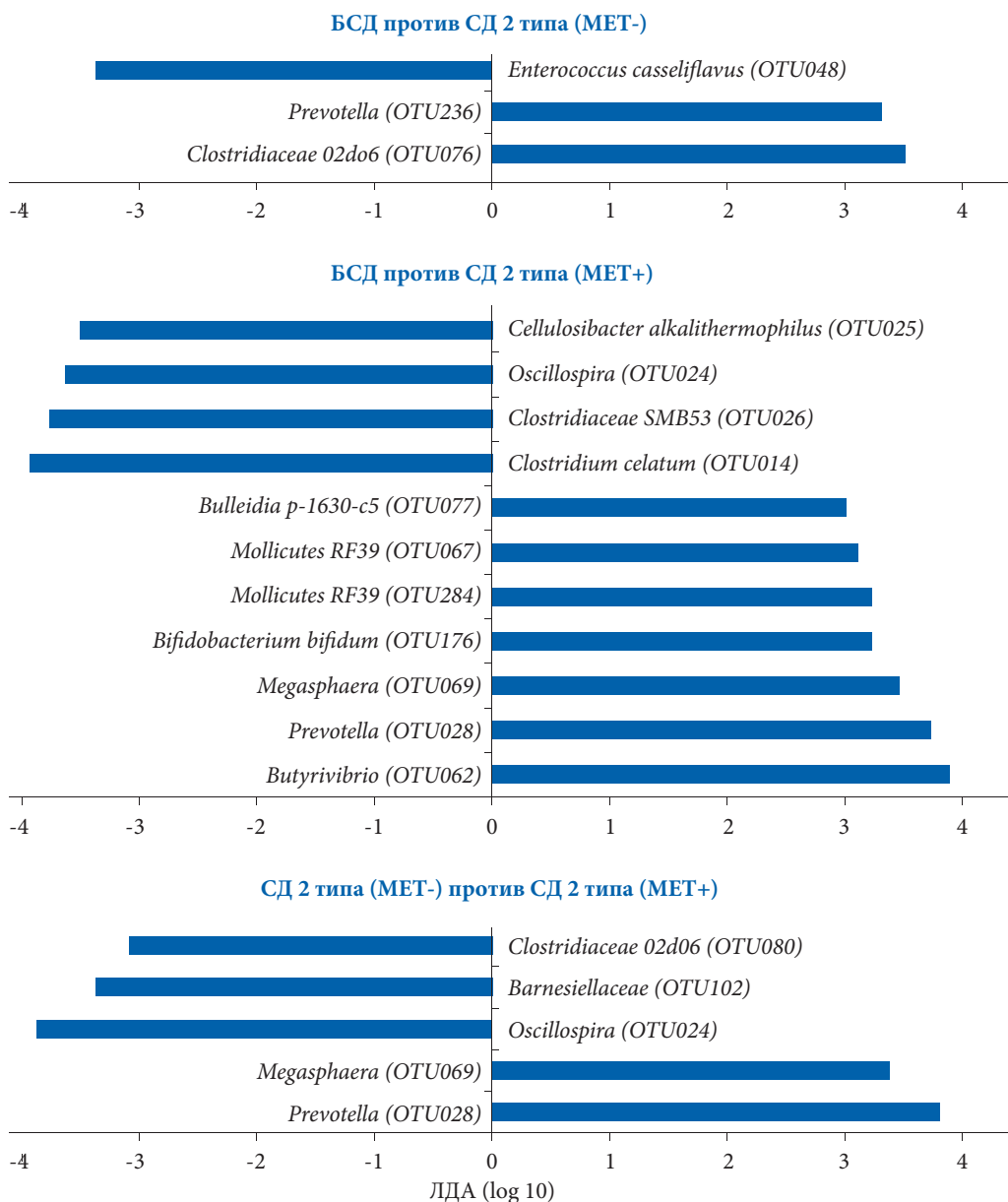
После проведения секвенирования гена 16S рРНК обнаружена связь между СД, составом и численностью МК, которая была модифицирована на фоне терапии МЕТ (рис. 3 и 4).

Сравнительный анализ между группами СД 2 типа и МЕТ- и БСД выявил, что бактерии, относящиеся к группе *Clostridiaceae* (*Firmicutes/Clostridiaceae*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*), больше представлены у пациентов с СД 2 типа, не получавших МЕТ, тогда как *Enterococcus casseliflavus* (*Firmicutes/Enterococcaceae*) – у пациентов без СД. Сравнительный



Примечание. ЛДА – линейный дискриминантный анализ.

Рис. 2. Особенности МК в зависимости от гендерной принадлежности



Примечание. ЛДА – линейный дискриминантный анализ.

Рис. 3. Различия МК у пациентов разных групп

анализ групп СД 2 типа и МЕТ+ и БСД показал, что бактерии *Butyrivibrio* (*Firmicutes/Lachnospiraceae*), а также разные таксономические группы *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*), *Megasphaera* (*Firmicutes/Veillonellaceae*), *Bifidobacterium bifidum* (*Actinobacteria/Bifidobacteriaceae*), в том числе две таксономические группы *Mollicutes* (*Tenericutes*) и *Bulleidia p-1630-c5* (*Firmicutes/Erysipelotrichaceae*), в большей степени представлены

в первой группе. В группе пациентов, не страдавших СД 2 типа, более распространенными были группы *Clostridiales*, включая *Clostridium celatum* (*Firmicutes/Clostridiaceae*), *Clostridiaceae* SMB53 (*Firmicutes/Clostridiaceae*), *Oscillospira* (*Firmicutes/Ruminococcaceae*) и *Cellulosibacter alkalithermophilus* (*Firmicutes/Ruminococcaceae*). Численность *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*) и *Megasphaera* (*Firmicutes/Veillonellaceae*) в группе СД 2 типа

и получавших МЕТ оказалась выше, чем в группе СД 2 типа и не принимавших препарат, тогда как *Oscillospira* (*Firmicutes/Ruminococcaceae*), *Barnesiellaceae* (*Bacteroidetes*), *Clostridiaceae* 02d06 (*Firmicutes/Clostridiaceae*) – в последней. После объединения муцин-деградирующих и бутират-продуцирующих бактерий обнаружено, что в группе пациентов с СД 2 типа, принимавших МЕТ, численность бактерий *A. muciniphila* и *Butyrivibrio* была выше, чем в группе, не получавшей указанный препарат, – в 3,4 и 4,4 раза соответственно. Различия были статистически значимыми для *A. muciniphila* ( $F_{1,109} = 9,46$ ,  $p = 0,003$ ,  $q = 0,01$ ), но не для *Butyrivibrio* ( $F_{1,109} = 3,03$ ,  $p = 0,08$ ,  $q = 0,21$ ) (см. рис. 4Ж и 3). Других существенных различий в группах бутират-синтезирующих бактерий МК больных СД 2 типа, принимавших и не принимавших МЕТ, не выявлено. Для *Roseburia* –  $F_{1,109} = 1,44$  ( $p = 0,23$ ,  $q = 0,39$ ), *Subdoligranulum* –  $F_{1,109} = 0,001$  ( $p = 0,97$ ,  $q = 0,97$ ), *Faecalibacterium* –  $F_{1,109} = 0,53$  ( $p = 0,47$ ,  $q = 0,59$ ). Существенных различий в отношении этих бактерий при сравнении МК пациентов с СД 2 типа и без такового не отмечено (все значения  $p > 0,1$  и  $q > 0,2$ ).

В 2017 г. Н. Wu и соавт. [19] провели первое двойное слепое рандомизированное исследование по оценке эффектов метформина на МК у пациентов с СД 2 типа. В исследование включено 40 пациентов с впервые выявленной патологией. Участников рандомизировали на две группы: первая ( $n = 22$ ) получала МЕТ 1700 мг/сут, вторая ( $n = 18$ ) – плацебо. Длительность терапии – четыре месяца.

Пациенты обеих групп находились на диете с ограничением калорийности.

Через шесть месяцев от начала наблюдения часть пациентов группы плацебо была переведена на МЕТ. Как и ожидалось, за четыре месяца в результате снижения калорийности пищи масса тела значительно уменьшилась как в группе плацебо (с  $85,4 \pm 5,6$  до  $81,5 \pm 5,4$  кг), так и в группе МЕТ (с  $96,5 \pm 4,1$  до  $91,4 \pm$

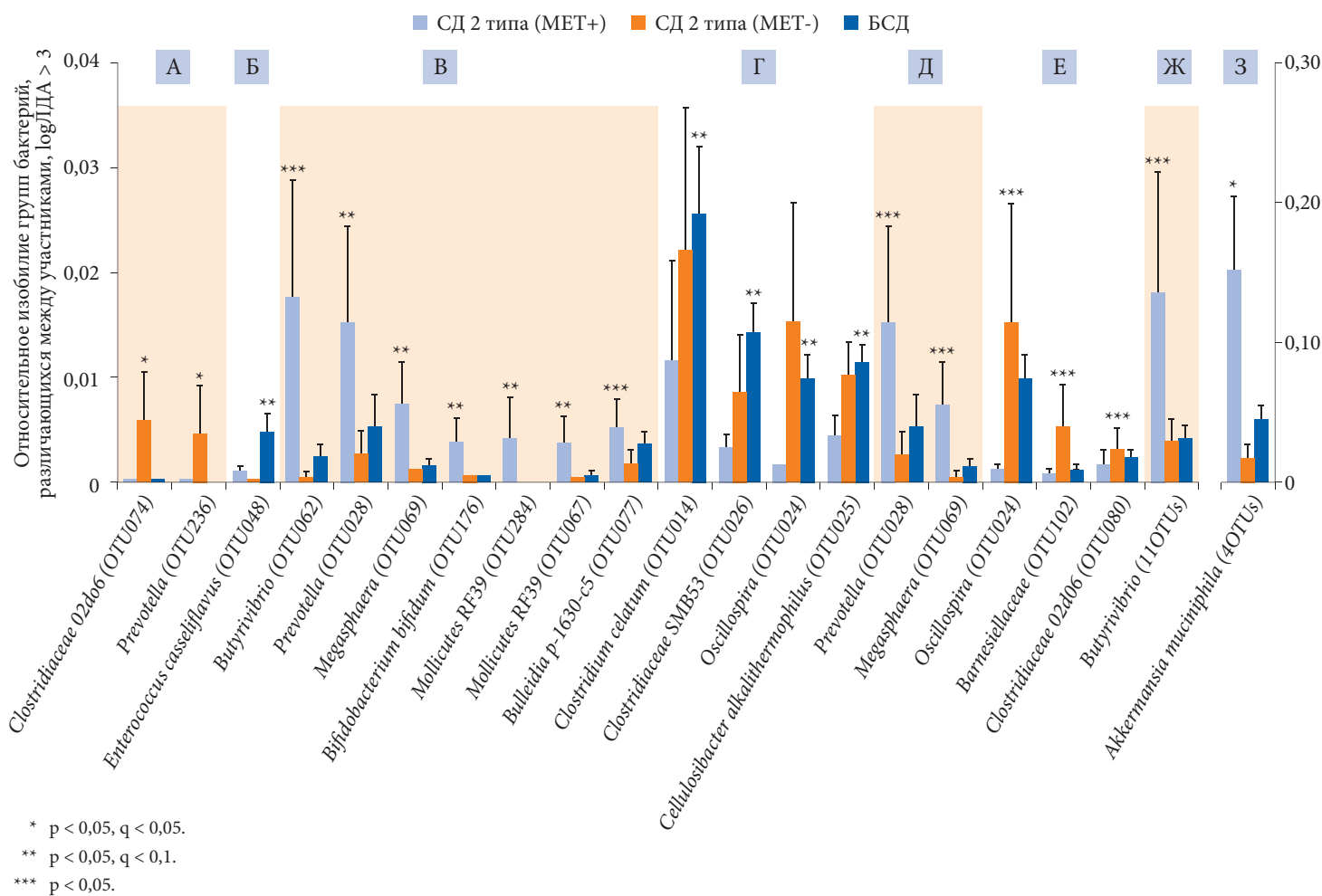


Рис. 4. Представленность бактерий у пациентов разных групп (А – СД 2 типа (MET-) против БСД, Б – БСД против СД 2 типа (MET-), В – СД 2 типа (MET+) против БСД, Г – БСД против СД 2 типа (MET+), Д – СД 2 типа (MET+) против СД 2 типа (MET-), Е – СД 2 типа (MET-) против СД 2 типа (MET+), Ж – одиннадцать объединенных групп бактерий *Butyrivibrio* в группе СД 2 типа (MET+) против группы СД 2 типа (MET-) и БСД, З – четыре объединенные группы бактерий *A. muciniphila* в группе СД 2 типа (MET+) против группы СД 2 типа (MET-) и БСД)

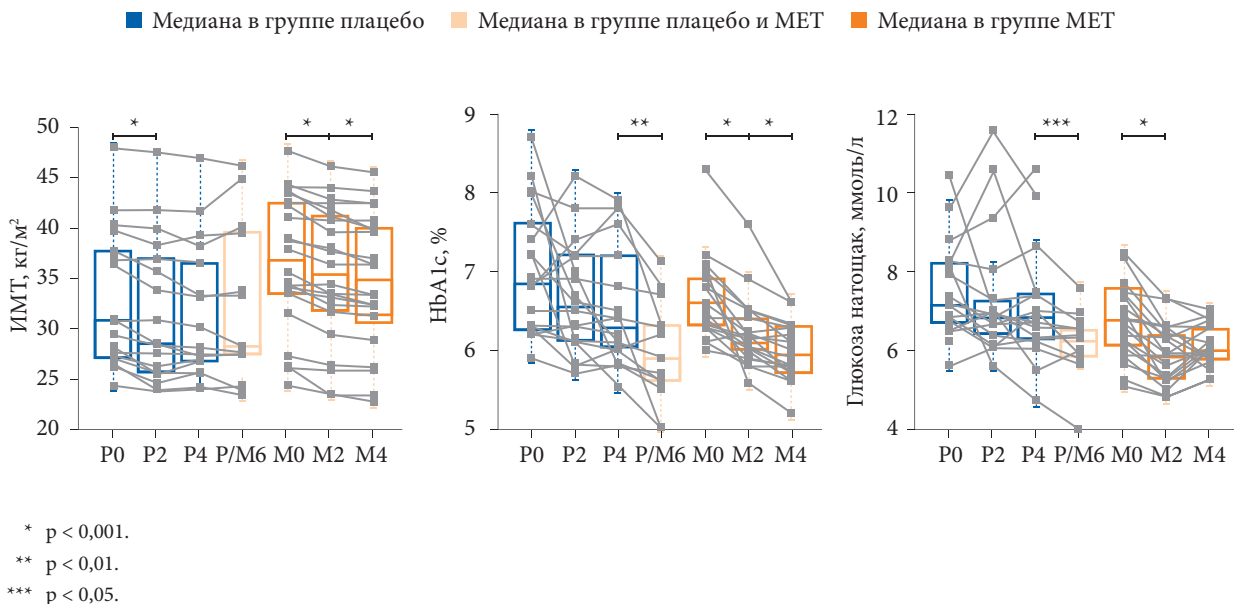
3,9 кг). В группе плацебо не отмечалось снижения уровня гликемии натощак и HbA1c, однако фиксировалось значительное уменьшение уровня общего ХС ( $p < 0,05$ ), липопротеинов низкой плотности ( $p < 0,05$ ) и гамма-глутамилтрансферазы ( $p < 0,01$ ). В группе MET наблюдалось значительное снижение уровня HbA1c, гликемии натощак, НОМА-IR ( $p < 0,05$ ), уровня гамма-глутамилтрансферазы ( $p < 0,05$ ) и увеличение ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Индекс массы тела (ИМТ) не уменьшился в подгруппе плацебо, которая через шесть месяцев была переведена на MET, однако уровни HbA1c и гликемии натощак в ней достоверно снизились (рис. 5).

Метагеномный анализ с помощью секвенирования гена 16S рРНК показал, что терапия MET значительно увеличивает представительство бактерий *Escherichia coli*, *Bifidobacterium adolescentis* ( $p = 0,01$ ) и *A. muciniphila* ( $p = 0,008$ ), при этом снижает количество *Intestinibacter* (рис. 6). Исследователи также обнаружили, что метформин *in vitro* способствует увеличению количества *B. adolescentis* и *A. muciniphila*. Достоверных корреляций между уровнем HbA1c и *A. muciniphila* выявлено не было, следовательно, нельзя сделать вывод о том, что *A. muciniphila* является основным фактором положительного влияния MET.

Н. Wu и соавт. также провели трансплантацию МК пациентов, получавших MET, стерильным мышам. После нее у мышей улучшилась толерантность к глюкозе. Масса тела, жировые отложения и концентрация инсулина не изменились.

### Эффект на глюкагоноподобный пептид 1

Гомеостаз макроорганизма поддерживается благодаря продукции разнообразных микробных соединений, которые регулируют скорость и выраженность физиологических функций, метаболических и поведенческих реакций.



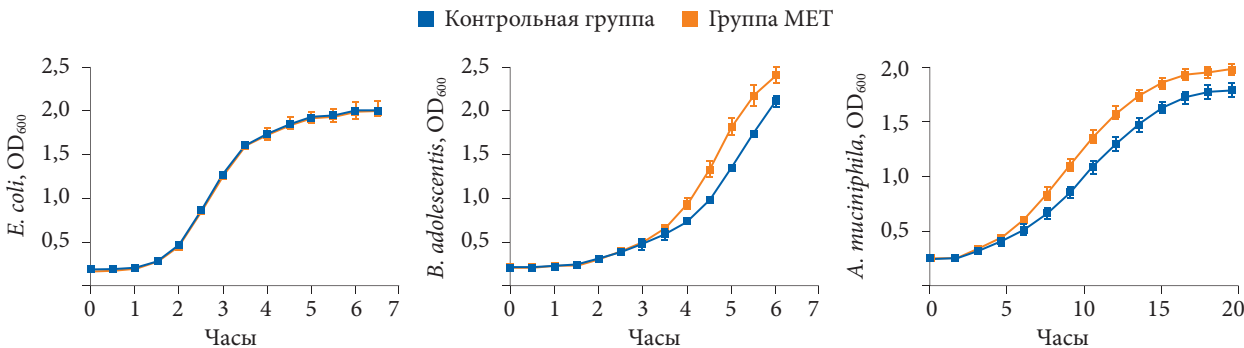
Примечание. Р0 – плацебо исходно, Р2 – плацебо через два месяца, Р4 – плацебо через четыре месяца, М0 – МЕТ исходно; МЕТ2 – МЕТ через два месяца, МЕТ4 – МЕТ через четыре месяца, Р/МЕТ6 – плацебо/МЕТ через шесть месяцев. Отрезок – критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Рис. 5. ИМТ, НbA1c и гликемия натощак в группах терапии исходно, через два и четыре месяца

Полифункциональная роль принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам. Основную их массу составляют уксусная (ацетат), пропионовая (пропионат), изомасляная, масляная (бутират), изовалериановая, валериановая (валерат), изокапроновая и капроновая (гексанат) кислоты. Они образуются в толстой кишке путем ферментации углеводов, жиров и белков. Бутират – основной источник энергии аденозинтрифосфата. Ацетат и пропионат в гепатоцитах участвуют в глюконеогенезе и липогенезе [20].

В 2014 г. проведено исследование на крысах, подтвердившее, что бутират напрямую активирует экспрессию генов, задействованных в глюконеогенезе в клетках кишечника, посредством циклического аденозинмонофосфат-зависимого механизма, в то время как пропионат – через взаимодействие с рецепторами свободных жирных кислот 3 (FFAR3), расположенными в клетках нервной системы. Следовательно, короткоцепочечные жирные кислоты влияют на углеводный обмен через регулирование глюконеогенеза в клетках кишечника [21].

В 1987 г. был открыт человеческий глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), который состоит из 30 аминокислотных остатков, представлен двумя биологически активными формами – ГПП-1-(7-37) и ГПП-1-(7-36)NH<sub>2</sub> (80% всего пула ГПП-1), синтезируется L-клетками, локализованными преимущественно в слизистой оболочке дистального отдела тонкой кишки, а также толстой кишки. В норме синтез основных инкретинов – гастроингибирующего пептида и ГПП-1 происходит в ответ на поступление пищи или глюкозы в кишечник. Основ-



Примечание. OD – показатель оптической плотности.

Рис. 6. Влияние MET на численность бактерий

ными эффектами ГПП-1 считаются стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, увеличение массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, ингибирование высвобождения глюкагона, опорожнение желудка и снижение аппетита. Установлено, что секреция ГПП-1 обусловлена взаимодействием короткоцепочечных жирных кислот с рецепторами, связанными с G-белками свободных жирных кислот 2 и 3 (GPR41 (FFAR3) и GPR43 (FFAR2)) [22]. FFAR2 обеспечивает сохранение энергии за счет стимуляции липогенеза, ингибирование липолиза и уменьшение расхода энергии. В толстой кишке FFAR2 и FFAR3 регулируют перистальтику кишечника и насыщение через ГПП-1.

В исследовании Н. Lin и соавт., проведенном в 2012 г. [22], установлено, что короткоцепочечные жирные кислоты, введенные мышам, влияют на синтез кишечных гормонов через рецепторы FFAR2 и FFAR3, защищая от индуцированного диетой ожирения и инсулинорезистентности. Установлено, что бутират и пропионат стимулируют выработку

кишечных гормонов и сокращают общее насыщение независимо от FFAR3. Эти данные указывают на новый механизм влияния МК на метаболизм макроорганизма.

В 2014 г. выдвинута теория о прямой связи бактерий *Bifidobacterium* с синтезом ГПП-1 [23]. Следовательно, если в кишечнике уменьшается численность *Bifidobacterium*, снижается количество ГПП-1.

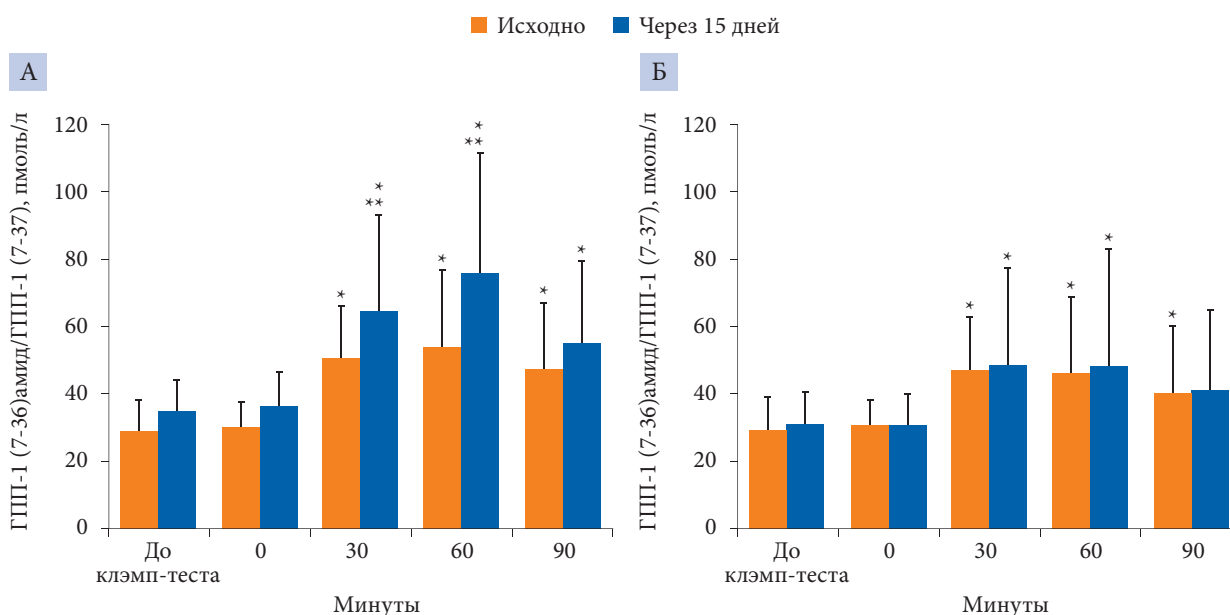
Аналогичным образом на синтез ГПП-1 влияет *Lactobacillus*. В экспериментальном исследовании F. Duan и соавт. [24] применение пробиотика типа *Lactobacillus*, штаммы которого являются существенной частью здоровой МК, у крыс с СД в течение 90 дней привело к снижению уровня гликемии на 30% больше, чем у крыс с диабетом, не получавших пробиотика.

В 1998 г., еще до открытия влияния бактерий на синтез ГПП-1, R. Ligarì и соавт. обнаружили, что у пациентов с СД 2 типа применение MET способствует повышению концентрации постпрандиального уровня ГПП-1 [25]. В дальнейшем указанный эффект был подтвержден в многочислен-

ных клинических исследованиях [26–28].

В 2001 и 2004 гг. E. Mannucci и соавт. [26, 27] изучали эффекты MET на концентрацию ГПП-1 и лептина у пациентов с ожирением. В исследовании 2001 г. были включены 20 пациентов с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>) без СД 2 типа. Участников рандомизировали на две группы, одна из которых принимала MET 2550 мг/сут (по 850 мг три раза в день) в течение 14 дней. Исходно и на 15-й день исследования оценивали уровень ГПП-1 и лептина до и после ПГТТ. Для исключения метформин-индуцированных изменений уровня гликемии и инсулинемии ПГТТ проводился на фоне эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста.

На 15-й день исследования при проведении ПГТТ в группе MET зафиксировано значительное ( $p < 0,05$ ) увеличение концентрации циркулирующего ГПП-1 (ГПП-1 (7-36)амид и ГПП-1 (7-37)) по сравнению с исходными показателями. Сравнительный анализ групп выявил достоверное повышение уровня ГПП-1 ( $p < 0,05$ )



\*  $p < 0,05$  по сравнению с данными до проведения ПГТТ (время – 0).

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с данными до начала терапии (день – 0).

Рис. 7. Влияние MET на уровень ГПП-1 (7-36)амид/ГПП-1 (7-37) до проведения ПГТТ и после (А – группа MET, Б – группа без MET)



в группе терапии МЕТ по сравнению с контрольной группой через 30 ( $63,8 \pm 29,0$  против  $50,3 \pm 15,6$  пмоль/л) и 60 минут ( $75,8 \pm 35,4$  против  $46,9 \pm 20,0$  пмоль/л). Через 90 минут достоверного повышения концентрации ГПП-1 относительно исходного уровня не отмечалось. В контрольной группе через 15 дней существенных изменений уровня ГПП-1 от исходного в указанные временные промежутки не зафиксировано (рис. 7).

Уровень лептина в группе МЕТ исходно составлял  $14,3 \pm 6,6$  нг/мл, в контрольной группе –  $15,8 \pm 6,9$  нг/мл. Через 15 дней до и после проведения ПГТТ он значительно не отличался от исходных показателей ( $14,8 \pm 6,4$  и  $15,2 \pm 6,3$  нг/мл соответственно). В 2004 г. Е. Маннусси и соавт. [26] продолжили изучение эффектов МЕТ на ГПП-1 у пациентов с ожирением и СД 2 типа. 34 участника исследования были рандомизированы на две группы. В первую группу включены лица с СД 2 типа ( $n = 22$ ), во вторую – без указанной патологии ( $n = 12$ ). Всем пациентам назначен МЕТ в дозе 850 мг в первый день исследования и 2550 мг (по 850 мг три раза в день) в течение следующих четырех недель.

Уровень ГПП-1 в обеих группах определяли при проведении ПГТТ в первый день и через четыре недели.

Установлено, что однократный прием МЕТ не влиял на уровень ГПП-1. По окончании терапии значения ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа увеличились с  $3,8$  до  $4,9$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ). После проведения ПГТТ уровень ГПП-1 у них был значительно ниже. В то же время инкрементная площадь под кривой (AUC) ГПП-1 значительно увеличивалась как у пациентов с СД 2 типа ( $93,6$  ( $45,6$ – $163,2$ ) до  $151,2$  ( $36,0$ – $300,5$ ) пмоль  $\times$  мин/л ( $p < 0,05$ )), так и у пациентов без СД 2 типа ( $187,2$  ( $149,4$ – $571,8$ ) до  $324,0$  ( $238,2$ – $744,0$ ) пмоль  $\times$  мин/л ( $p < 0,05$ )).

Таким образом, исследования, проведенные Е. Маннусси и соавт. [26, 27], продемонстрировали, что МЕТ увеличивает уровень ГПП-1 как у пациентов с СД 2 типа, так и у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе.

В настоящее время предложены две гипотезы о механизмах влияния МЕТ на уровень ГПП-1. Препарат действует как прямой и/или косвенный секретагог ГПП-1 или как ингибитор дипептидилпептидазы 4, продлевая период полувыведения активного ГПП-1 [28, 29].

## Заключение

С развитием молекулярно-генетических технологий появились новые данные о связи измененной кишечной микробиоты не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа. Последние данные свидетельствуют о потенциальной роли МК как патогенного фактора, ассоциированного с метаболическими нарушениями. Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ невозможно без восстановления качественного состава микроорганизмов кишечника.

В настоящее время в научной литературе помимо диетотерапии и применения пре- и пробиотиков активно обсуждаются эффекты МЕТ на модуляцию микробиоты и макроорганизм. Установлено, что МЕТ влияет на синтез ГПП-1, и не исключено, что указанный эффект реализуется через микробиоту и синтез короткоцепочечных жирных кислот. В этой связи представляется актуальным изучить влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на микробиоту кишечника не только с целью коррекции метаболических нарушений, но и возможного улучшения качественного и количественного состава микробиоты. ☼

## Литература

- Lederberg J., McCray A. Ome Sweet 'Omics – a genealogical treasury of words // Scientist. 2001 // www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/13313/title/-Ome-Sweet--Omics---A-Genealogical-Treasury-of-Words/.
- Ley R.E., Turnbaugh P., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1022–1023.
- DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 4. P. 460–469.
- Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.
- Wu X., Ma C., Han L. et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes // Curr. Microbiol. 2010. Vol. 61. № 1. P. 69–78.
- Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance // Endocr. Connect. 2016. Vol. 5. № 1. P. 1–9.
- Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 31. P. 11070–11075.
- Armougom F., Henry M., Valette B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and methanogens in anorexic patients // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 9. ID e7125.
- Bailey C.J., Wilcock C., Scarpello J.H. Metformin and the intestine // Diabetologia. 2008. Vol. 51. № 8. P. 1552–1553.
- Sum C.F., Webster J.M., Johnson A.B. et al. The effect of intravenous metformin on glucose metabolism during hyperglycaemia in type 2 diabetes // Diabet. Med. 1992. Vol. 9. № 1. P. 61–65.
- Spindler S.R. Use of microarray biomarkers to identify longevity therapeutics // Aging Cell. 2006. Vol. 5. № 1. P. 39–50.
- Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets // Biochem. J. 2015. Vol. 471. № 3. P. 307–322.
- Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the

- human gut microbiota // *Nature*. 2015. Vol. 528. № 7581. P. 262–266.
14. Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 7. ID e100778.
  15. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // *Nature*. 2013. Vol. 498. № 7452. P. 99–103.
  16. Lee H., Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota // *Appl. Environ. Microbiol.* 2014. Vol. 80. № 19. P. 5935–5943.
  17. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // *Gut*. 2014. Vol. 63. № 5. P. 727–735.
  18. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V. et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading Akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 54–62.
  19. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23. № 7. P. 850–858.
  20. Машикова М.А., Мохорт Т.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2016. № 5. С. 64–70.
  21. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits // *Cell*. 2014. Vol. 156. № 1–2. P. 84–96.
  22. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J.Jr. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 4. ID e35240.
  23. Wei P., Yang Y., Li T. et al. A engineered Bifidobacterium longum secreting a bioactive penetratin-Glucagon-like peptide 1 fusion protein enhances Glucagon-like peptide 1 absorption in the intestine // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015 [Epub ahead of print].
  24. Duan F.F., Liu J.H., March J.C. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. № 5. P. 1794–1803.
  25. Lugari R., Dell'Anna C., Sarti L., Gnudi A. Effects of metformin on intestinal and pancreatic endocrine secretion in type 2 (non-insulindependent) diabetes // *Molecular and Cell Biology of Type 2 Diabetes and its Complications*. Switzerland: Karger, 1998. P. 161–163.
  26. Mannucci E., Tesi F., Bardini G. et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes // *Diabetes Nutr. Metab.* 2004. Vol. 17. № 6. P. 336–342.
  27. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 3. P. 489–494.
  28. Mulherin A.J., Oh A.H., Kim H. et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 12. P. 4610–4619.
  29. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell*. 2006. Vol. 124. № 4. P. 837–848.

## Intestinal Microbiota Modulation by Metformin

N.E. Khachatryan<sup>1,2</sup>, L.V. Egshatyan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Endocrinology

Contact person: Lilit Vanikovna Egshatyan, lilit.egshatyan@yandex.ru

Recently data appeared on the role of the gut microbiota in obesity-related metabolic disorders and diabetes mellitus type 2 pathogenesis. Therefore, it is relevant to identify drugs aimed at hyperglycemia and metabolic disorders correction and influencing by the way of gut microbiota modulation. Their use can have positive effect on the macroorganism.

The article presents the literature review on the impact of oral antihyperglycemic therapy, particularly metformin, on gut microbiota. Metformin is commonly used as the first line of medication for the treatment of prediabetes and type 2 diabetes. The effect of metformin on the gut microbiota has been reported; however, the relationship between the gut microbiota and the mechanism of action of metformin in elderly individuals is unclear. Recently, metformin-induced changes in the abundance of Akkermansia muciniphila were shown to be associated with metabolic improvement. Metformin has also been reported to increase levels of glucagon-like peptide 1 in humans and it is possible that this effect is also realized through the modulation of gut microbiota. Metformin increase synthesis of short chain fatty acids by bacteria. It becomes relevant to study the influence of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on gut microbiota and improvement of the qualitative composition of the microbiota.

**Key words:** obesity, diabetes type 2, insulin resistance, intestinal microbiota, metformin, glucagon-like peptide 1



## Двойная терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: что добавить к метформину

Л.В. Недосугова

Адрес для переписки: Людмила Викторовна Недосугова, profmila@mail.ru

*Последние десятилетия патофизиология сахарного диабета 2 типа рассматривалась с точки зрения двух основных дефектов – инсулинорезистентности и инсулиновой недостаточности. В настоящее время представления о патогенезе заболевания расширились до зловещего октета, а алгоритмы лечения обновлены в связи с появлением новых классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). В качестве препарата первой линии все рекомендации по-прежнему предлагают метформин, определенный консенсус в отношении препаратов второй линии не достигнут.*

*В статье проанализированы разные классы лекарственных средств второй линии с точки зрения эффективности, безопасности и стоимости.*

*Показано, что применение сульфонилмочевины (СМ) более эффективно и экономически оправданно по сравнению с использованием других классов ПССП. Комбинация метформина с сульфонилмочевинной позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза и не ассоциируется с увеличением массы тела, характерным для монотерапии СМ. Основной побочный эффект СМ – риск гипогликемии – может быть снижен при применении фиксированной комбинации метформина и СМ вследствие уменьшения их доз. Использование фиксированной комбинации повышает эффективность и безопасность терапии, а также приверженность пациентов лечению. Кроме того, снижается стоимость последнего.*

*Дана характеристика препаратов, представляющих собой комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина в одной таблетке.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты, комбинированная терапия, фиксированная комбинация, метформин, сульфонилмочевина

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в мире превышает все прогнозы. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2015 г. количество больных

СД достигло 415 млн. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2040 г. их число составит уже 642 млн [1].

По данным IDF, смертность среди пациентов с СД в 2015 г. превысила суммарную смертность от таких

инфекционных заболеваний, как СПИД, туберкулез и малярия (5 млн против 1,5 млн, 1,5 млн и 0,6 млн случаев соответственно), что дает основание говорить о неинфекционной эпидемии.

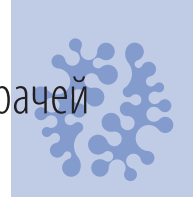
Сахарный диабет – хроническое, неизлечимое и прогрессирующее заболевание, течение которого ассоциируется с развитием специфических осложнений. Это приводит к прогрессированию микро- и макроангиопатий.

Известно, что пациенты с СД 2 типа подвергаются значительно более высокому риску развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, чем пациенты без СД. В исследовании S.M. Haffner и соавт. [2] семилетний риск ИМ у пациентов с диабетом без предшествующего ИМ был таким же высоким, как и у пациентов без СД, но перенесших ИМ. Таким образом, СД 2 типа может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Несмотря на явные успехи в профилактике и лечении ССЗ, влияние СД 2 типа на их прогноз остается значительным и продолжает эскалацию вследствие эпидемии ожирения [3].

Данные за последние десять лет свидетельствуют, что риск развития макрососудистых осложнений увеличивается с повышением уровня глюкозы, что указывает на то, что связь между метаболическими нарушениями и повреждением сосудов практически линейная [4, 5]. Установлено, что при увеличении гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% от-





носительный риск ССЗ возрастает примерно на 16%.

Учитывая представленные выше данные, можно постулировать, что подходы, направленные на снижение гипергликемии, должны привести к явному сокращению сосудистых событий в популяции больных СД, подобно подходам, направленным на лечение гипертензии и гиперхолестеринемии. Однако соотношение между уровнем глюкозы и ССЗ намного сложнее. При успехе стратегии снижения уровня глюкозы результат не может быть предсказуем из-за изменений в суррогатных конечных точках (таких как уровни глюкозы в плазме или HbA1c) [6]. HbA1c является достоверным маркером гликемического контроля, однако им можно объяснить менее 25% риска развития диабетических микрососудистых осложнений [7]. HbA1c не коррелирует с вариабельностью гликемии при корректровке на средний уровень глюкозы в крови, и оценка стратегии снижения уровня глюкозы только по уровню HbA1c может не учитывать значительные колебания уровня глюкозы в течение дня (от чрезвычайно высоких до чрезвычайно низких (гипогликемические спады)).

### Патофизиология

На протяжении многих десятилетий основными причинами развития СД 2 типа считались инсулинорезистентность периферических тканей и недостаточность инсулярного аппарата для ее преодоления [8]. Действительно, недостаточность бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы отмечается еще до диагностики СД [9, 10].

Ожирение, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность являются факторами риска развития СД 2 типа [11]. Генетически детерминированная инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, усугубляющей ожирение и истощение инсулярного аппарата [12]. С течением времени это приводит к нарушению толерантности к углеводам, а затем, при прогрессирующей потере бета-клеток, – к манифестации СД 2 типа [13]. При

снижении секреции инсулина продукция глюкозы печенью не подавляется даже после приема пищи, что усугубляет гипергликемию. Секреция глюкагона альфа-клетками также остается повышенной, даже после углеводной нагрузки [14], что способствует гипергликемии. Кроме того, нарушается эффект кишечных инкретинов (глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП)), которые регулируют секрецию инсулина и глюкагона [15]. Почки также поддерживают гипергликемию, поскольку 90% фильтруемой глюкозы реабсорбируется в проксимальных канальцах при помощи натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) и 10% – в дистальных канальцах при помощи натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (НГЛТ-1). Активизация липолиза при СД 2 типа способствует повышенному выходу свободных жирных кислот в плазму. Последние используются как альтернативный источник энергии, индуцируют глюконеогенез, ухудшают секрецию инсулина и повышают инсулинорезистентность. Нарушение регуляции мозга в подавлении аппетита после приема глюкозы, особенно у лиц с ожирением, также может способствовать гипергликемии [10]. Перечисленные изменения привели к новому пониманию патогенеза заболевания. Теперь он рассматривается как зловещный октет. К патофизиологическим механизмам помимо инсулиновой недостаточности и инсулинорезистентности отнесены повышение продукции глюкозы печенью за счет альфа-клеток поджелудочной железы, инкретинового дефекта, жировой ткани, канальцев почек и мозга. Это объясняет сохранение риска ССЗ даже в условиях достижения целевого уровня HbA1c.

### Алгоритм лечения и место в нем сахароснижающих препаратов разных классов

Изменение представлений о патогенезе СД 2 типа стало основанием для пересмотра и обновления

алгоритмов лечения, изменения показаний к назначению новых классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Тем не менее все международные и отечественные алгоритмы рекомендуют в качестве препарата первого выбора метформин ввиду его длительной эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении ССЗ, при относительной дешевизне [16–18]. Метформин назначается, если отсутствует поражение почек (хроническая болезнь почек четвертой стадии и выше). В качестве резервных средств при противопоказаниях к назначению метформина современные алгоритмы предлагают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1) либо ингибиторы НГЛТ-2 (иНГЛТ-2).

При недостижении целевого уровня HbA1c в течение трех – шести месяцев необходимо добавить второй препарат.

При большом арсенале современных ПССП перед врачом встает проблема выбора наиболее эффективного и безопасного с точки зрения риска гипогликемических состояний, сердечно-сосудистой смертности, прибавки массы тела и др.

Новейший класс ПССП – иНГЛТ-2 оказывает сахароснижающий эффект за счет снижения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, независимо от действия инсулина. Исследования безопасности препаратов этой группы продолжаются, прежде всего в отношении возможных рисков развития рака мочевого пузыря и молочной железы, а также кетонурии. Тем не менее и Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA), и Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендуют иНГЛТ-2 в качестве препаратов второй линии [16, 18].

Как один из вариантов терапии – аГПП-1. Механизм действия препаратов данной группы направлен на подавление продукции глюкозы печенью за счет глюкозозависимого снижения секреции глюкагона и стимуляцию секреции собственно-

эндокринология



го инсулина. На фоне такой терапии эффективно снижается масса тела и контролируется гликемия. Однако широкое применение этих средств лимитируется необходимостью парентерального введения, в связи с чем они уступают по распространенности иДПП-4. Последние действуют аналогичным образом за счет блокады ДПП-4, инактивирующей собственные ГПП-1 и ГИП.

В некоторых работах отмечалась связь между применением аГПП-1 и развитием панкреатита, гиперплазии поджелудочной железы и раком щитовидной железы, однако представленные данные оказались неубедительными [19–21]. Кроме того, Y. Zhang и соавт. продемонстрировали, что аГПП-1 наиболее дорогостоящие лекарственные средства по сравнению с СМ, инсулином и иДПП-4 [22].

Препаратами выбора после метформина признаны препараты сульфонилмочевины (ПСМ), поскольку они недороги и имеют долгосрочную эффективность и историю безопасности [23].

Комбинация метформина с ПСМ влияет на резистентность к инсулину и инсулиновую недостаточность – ключевые патогенетические дефекты СД 2 типа [9]. ПСМ, которые стимулируют секрецию инсулина, при добавлении к метформину уменьшали HbA1c дополнительно на 0,8%. Как следствие, увеличилось количество больных, достигших целевой гликемии [20, 24].

Результаты исследований показали, что сочетание ПСМ и метформина было самым экономичным вариантом терапии по сравнению с сочетанием метформина с иДПП-4, аГПП-1, инсулином и тиазолидиндионом [22, 25]. Кроме того, добавление ПСМ к метформину ассоциировалось с самой длительной независимостью от инсулина, следовательно, этот вариант терапии может быть оптимальным для тех, кто не хочет переходить на инсулинотерапию [22].

В отличие от комбинированной терапии монотерапия глибенкламидом характеризуется меньшей долгосрочной эффективностью и более ранней потребностью в инсулине

(по сравнению с метформином и розиглитазоном) [26].

Различий в частоте тяжелых гипогликемий между комбинацией ПСМ с метформином и комбинацией метформина с аГПП-1 или монотерапией метформином не отмечалось, хотя известно, что применение ПСМ повышает риск гипогликемии и увеличения массы тела [20].

Другие данные о безопасности ПСМ, в частности в отношении риска сердечно-сосудистых событий, смерти, а также развития рака, не поддаются оценке из-за противоречивости [27, 28].

Ингибиторы ДПП-4 снижали уровень HbA1c примерно на 0,7%, что было менее эффективно по сравнению с ПСМ [29]. Однако препараты данной группы при добавлении к метформину характеризовались нейтральным влиянием на массу тела и риск гипогликемии [20]. Сердечно-сосудистых событий при лечении иДПП-4 было меньше, чем на фоне терапии ПСМ [30]. Однако недавнее исследование сердечно-сосудистых исходов при применении саксаглиптина продемонстрировало увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [31]. Кроме того, подтверждено влияние терапии иДПП-4 на панкреатит. В исследовании «случай – контроль» установлено, что эксенатид и ситаглиптин удвоили риск госпитализаций по поводу панкреатита [23]. В то же время в ходе ретроспективного когортного исследования не обнаружено ассоциации применения эксенатида или ситаглиптина с риском острого панкреатита по сравнению с использованием метформина или глибенкламида [32].

Добавление иДПП-4 к метформину приводит к удорожанию лечения, менее эффективно в отношении влияния на качество жизни (скорректированный на качество жизни год (Quality Adjusted Life Years – QALY)) и требует более раннего назначения инсулина [22]. Таким образом, иДПП-4 могут быть препаратами выбора в качестве второй линии терапии у пациентов, страдающих ожирением или склонных к гипогликемии.

Инсулин при добавлении к метформину дополнительно уменьшает HbA1c на 0,8%, что так же эффективно, как и добавление к метформину ПСМ [33, 20]. Аналогично ПСМ инсулин повышает риск гипогликемических состояний и увеличения массы тела. Однако инсулин дороже и не имеет преимуществ в отношении QALY по сравнению с ПСМ [22].

Кроме того, многие пациенты отказываются от инсулина из-за страха перед инъекцией и отсутствия знаний о важности такой терапии [34, 35].

Таким образом, ПСМ можно рассматривать как лучший агент второй линии терапии при неадекватном диабетическом контроле на фоне метформина. В настоящее время сочетание сульфонилмочевины и метформина доступно в виде фиксированной дозы глибенкламида и метформина, глимепирида и метформина, гликлазида и метформина.

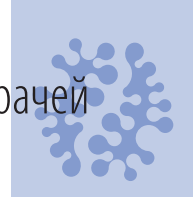
### Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c

Согласно официальному заявлению Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD) [36] выбор препарата второй линии зависит:

- ✓ от прогнозируемого снижения HbA1c и его целевого значения;
- ✓ риска тяжелой гипогликемии и выраженных побочных явлений;
- ✓ риска увеличения массы тела;
- ✓ цены и ее доступности.

Какая комбинация предпочтительнее у пациентов с исходным уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5%?

Если исходить из критериев переносимости и безопасности, возможный риск гипогликемии при применении секретогогов (ПСМ и меглитинидов) у больных с исходно невысоким уровнем HbA1c превышает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевого синдрома на фоне применения инкретиннов (иДПП-4 и аГПП-1) и иНГЛТ-2 соответственно. Именно поэтому современные алгоритмы [18] в качестве наиболее рациональных комбина-



ций предлагают в первую очередь сочетать метформин с иДПП-4, агПП-1 или иНГЛТ-2. Молодым пациентам с исходным уровнем HbA1c 7,5% без тяжелых осложнений и риска гипогликемий для достижения целевого уровня < 6,5% рекомендуется более эффективная комбинация – метформин и секреттагоги (ПСМ или глиниды).

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не привели к достижению целевых значений, следует инициировать или интенсифицировать инсулинотерапию. Однако при уровне HbA1c, близком к целевому (< 7,5%), можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. Такой подход более дорогостоящий и не всегда более эффективный [37]. Тактика ведения пациентов с HbA1c от 7,6 до 9,0%. Подавляющее большинство больных СД 2 типа уже на момент диагностики заболевания имеют уровень HbA1c > 7,6%.

К сожалению, на сегодняшний день не существует препаратов, способных обеспечить достижение целевого уровня на монотерапии в течение трех – шести месяцев (таблица) [18, 36]. Именно поэтому современный алгоритм лечения уже на старте терапии рекомендует использовать два препарата. Результаты многочисленных исследований доказали, что одновременное назначение препаратов с разными точками приложения обеспечивает более значимое снижение HbA1c за более короткие сроки при значительно меньших дозах, чем монотерапия метформинем с последующим добавлением второго препарата [38, 39].

Метформин является основой всех комбинаций. Наиболее безопасная из них – метформин и инкретиновые миметики вследствие отсутствия риска гипогликемических состояний и прибавки массы тела, эффективная – метформин и ПСМ, поскольку эти препараты по отдельности наиболее значимо снижают уровень HbA1c, а их комбинация не только обеспечивает хороший контроль гликемии, но и положительно влияет на уровень холестерина и липидный спектр крови [40].

#### Клиническая эффективность разных классов ПССП

Класс препаратов	Снижение HbA1c, %	Снижение гликемии натощак, ммоль/л
Производные сульфонилмочевины	0,8–2,0	3,3–3,9
Меглитиниды	0,5–2,0	2,8–3,9
Бигуаниды	1,5–2,0	3,6–4,2
Тиазолидиндионы	0,5–1,5	1,4–2,8
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	0,5–0,8	1,9–2,2
Ингибиторы ДПП-4	0,5–1,0	1,9–2,8
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8–1,8	2,8–3,9
Ингибиторы НГЛТ-2	0,8–0,9	1,4–2,8

В случае неэффективности двойной терапии следует добавить третий препарат, опять-таки исходя из принципов эффективности и безопасности. Наиболее безопасной с точки зрения риска развития гипогликемических состояний признана комбинация метформина, инкретинового миметика и иНГЛТ-2, эффективной – добавление к первым двум ПСМ. Таким образом, пациентам с уровнем HbA1c, близким к 7,5%, целесообразно назначать комбинацию метформина с инкретиновыми миметиками и иНГЛТ-2, пациентам с более высоким уровнем HbA1c – комбинацию метформина с ПСМ и инкретиновыми миметиками. Следующим этапом в достижении целевого уровня глюкозы при неэффективности тройной комбинации является назначение инсулина, сначала в фоновом, затем фоновоблюсном режиме. При переходе на инсулин необходимо отменить препараты, так или иначе стимулирующие его секрецию.

HbA1c > 9%. В клинической практике нередки случаи, когда при диагностике СД 2 типа у пациентов отмечается значительная гипергликемия – уровень HbA1c превышает 9%, однако отсутствует клиническая симптоматика заболевания. Это свидетельствует о достаточной секреторной активности инсулярного аппарата.

В данной ситуации вместо интенсивной инсулинотерапии, которая считается абсолютным показанием при HbA1c > 10% и выраженной клинической симптоматике, может быть рекомендована комбинация трех ПССП. Наиболее эффективной признана комбинация метформина

с ПСМ и инкретиновыми миметиками, наиболее безопасной с точки зрения риска гипогликемий – комбинация метформина с инкретиновыми миметиками и иНГЛТ-2.

#### Фиксированная доза в одной таблетке или одновременный прием двух препаратов?

Хорошо известно, что сложные схемы сахароснижающей терапии затрудняют следование ей. Об этом свидетельствуют и результаты исследования DARTS: только 30% пациентов твердо придерживаются терапии одним лекарственным средством и менее 13% – большим количеством препаратов и в больших дозах (одновременное применение) [41]. Именно этим объясняется появление комбинированных сахароснижающих препаратов, в состав которых обязательно входит метформин.

Установлено, что более низкие дозы активных веществ в фиксированной комбинации глибенкламида и метформина значительно снижают HbA1c, чем одновременное назначение метформина с глибенкламидом, глимепиридом или гликлазидом [38, 42, 43].

Фиксированная комбинация обеспечивает дополнительные преимущества, такие как низкий риск гипогликемий, ассоциированных с глибенкламидом [42], желудочно-кишечных расстройств, обусловленных метформином, возможность повышать титрование доз, что отсрочивает введение тройной терапии.

Основной проблемой при применении ПСМ является гипо-



гликемия. В многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 72 пациентов только у трех зафиксированы гипогликемии при совместном приеме метформина и глибенкламида. При переходе на фиксированную комбинацию глибенкламида и метформина таковая отмечалась у восьми больных [38]. Трое из них одновременно получали инсулин. После уменьшения дозы инсулина эпизоды гипогликемии не фиксировались.

Поскольку большинство пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела либо ожирение, еще одна проблема сахароснижающей терапии – увеличение массы тела. Следовательно, предпочтение надо отдавать препаратам, которые уменьшают или оказывают нейтральное воздействие на массу тела. Как было сказано ранее, одним из побочных эффектов ПСМ является повышение массы тела. Однако метформин может противодействовать влиянию глибенкламида на массу тела. L.S. Hermann и соавт. установили, что разница в массе тела между пациентами, принимавшими комбинацию «глибенкламид + метформин» и только метформин, отсутствует [39].

Фиксированная комбинация, содержащая по меньшей мере два препарата в одной таблетке, удобна в применении и снижает нагрузку в отношении количества принимаемых таблеток, как следствие улучшается приверженность лечению и состояние пациентов [44, 45].

Установлено, что режим терапии фиксированными комбинациями глибенкламида и метформина, а также глипизида и метформина соблюдался лучше, чем режим лечения двумя препаратами одновременно [42, 44, 46]. Переход с метформина и глибенкламида на фиксированную их комбинацию повышал приверженность лечению на 16%.

Более низкая стоимость фиксированной дозы глибенкламида и метформина в одной таблетке (за счет снижения дозы каждого препарата в отдельности) также

может улучшить комплаентность пациентов [44].

C. Cheong и соавт. сообщили о значительно более низкой стоимости комбинированных таблеток по сравнению с двойной терапией, независимо от того, используется оригинальный препарат или дженерик [44]. Другие исследователи установили, что стоимость лечения снижалась на 44% при переходе с совместного применения гликлазида и метформина на фиксированную их комбинацию [43].

#### **Комбинация фиксированных малых доз глибенкламида и метформина**

Наиболее оптимальной считается комбинация фиксированных малых доз глибенкламида (2,5 мг/таб) и метформина (400 мг/таб). Сочетание стимулятора секреции инсулина глибенкламида и метформина, повышающего чувствительность тканей к действию гормона, обеспечивает воздействие на основные патофизиологические механизмы СД 2 типа.

Глибенкламид – препарат сульфонилмочевины второй генерации – остается золотым стандартом сравнения для новых классов пероральных сахароснижающих препаратов. Это обусловлено тем, что глибенкламид обладает самой высокой константой сродства с субъединицей SUR-1 КАТФ-канала бета-клетки, связываясь с ней как сульфонилмочевинной, так и бензамидной группировкой. Глибенкламид входит в список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция от марта 2010 г.) и РФ и является единственным представителем группы ПСМ, включенным в перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

В 2010 г. препарату была присуждена премия лекарственных средств им. Г.Г. Крейтцфельда (Германия). Данная награда свидетельствует о признании центральной роли препарата в оптимизации фармакотерапии. Особое значение имеют эффективность, профиль безопасности и возможные долгосрочные благоприятные эффекты.

Метформин также входит в перечень жизненно важных лекарственных средств ВОЗ и РФ, его эффективность и безопасность доказаны многочисленными исследованиями.

Фармакокинетические параметры позволяют применять оба препарата два раза в день.

Фиксированная комбинация 2,5 мг/400 мг в одной таблетке не уступает по эффективности раздельному применению глибенкламида и метформина в больших дозах [36].

Используя такую оптимальную комбинацию в терапии СД 2 типа, можно достичь целевого уровня гликемии как у пациентов с неэффективностью высоких доз метформина, так и у больных, которым изначально показана двойная либо тройная терапия.

Фиксированная комбинация глибенкламида и метформина вследствие снижения доз обоих препаратов ассоциируется с меньшим риском побочных эффектов. Кроме того, ее применение способствует повышению комплаентности пациентов [36].

Данная комбинация может быть использована в любой когорте пациентов с СД 2 типа вне зависимости от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>, разумеется, с учетом индивидуальных целей лечения, риска развития гипогликемических состояний, тяжелых сосудистых осложнений, возраста и ожидаемой продолжительности жизни.

#### **Заключение**

При неэффективности монотерапии метформином в достижении гликемической цели сульфонилмочевина была бы лучшим препаратом второй линии с учетом ее высокой эффективности, относительной безопасности и низкой стоимости. Фиксированная комбинация этих двух лекарственных средств позволяет повысить эффективность и безопасность терапии, улучшить приверженность пациентов лечению. Дополнительным преимуществом является снижение стоимости лечения. 🌐



## Литература

1. IDF diabetes atlas. 7<sup>th</sup> edn. 2015 // diabetes atlas.org.
2. *Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
3. *Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B.* Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations // *Circulation.* 2016. Vol. 133. № 24. P. 2459–2502.
4. *Mellbin L.G., Anselmino M., Ryden L.* Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. S9–S14.
5. *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.
6. *Avogaro A., Fadini G.P., Sesti G. et al.* Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. № 1. ID 111.
7. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes.* 1995. Vol. 44. № 8. P. 968–998.
8. *Buchanan T.A.* Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25. Suppl. B. P. B32–B46.
9. *DeFronzo R.A.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. № 4. P. 281–303.
10. *DeFronzo R.A.* 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.
11. *Spellman C.W.* Islet cell dysfunction in progression to diabetes mellitus // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2007. Vol. 107. Suppl. P. S1–S5.
12. *Polonsky K.S., Given B.D., Van Cauter E.* Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 81. № 2. P. 442–448.
13. *DeFronzo R.A.* Overview of newer agents: where treatment is going // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. № 3. Suppl. P. S38–S48.
14. *Dunning B., Foley J.E., Ahrén B.* Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1 // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. № 9. P. 1700–1713.
15. *Freeman J.S.* The pathophysiologic role of incretins // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2007. Vol. 107. Suppl. P. S6–S9.
16. Standards of medical care in diabetes – 2017 // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.
17. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary // *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
19. *Butler A.E., Campbell-Thompson M., Gurlo T. et al.* Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 7. P. 2595–2604.
20. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011. Vol. 5. № 1. P. e35–48.
21. *Singh S., Chang H.Y., Richards T.M. et al.* Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173. № 7. P. 534–539.
22. *Zhang Y., McCoy R.G., Mason J.E. et al.* Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 5. P. 1338–1345.
23. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.
24. *Canadian Optimal Medication.* Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010.
25. *Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E.* Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ.* 2011. Vol. 183. № 16. P. E1213–E1220.
26. *Kahn S.E., Lachin J.M., Zinman B. et al.* Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in ADOPT // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. № 5. P. 1552–1560.
27. *Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al.* A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
28. *Monami M., Balzi D., Lamanna C. et al.* Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. № 6. P. 479–484.
29. *Dicker D.* DPP-4 inhibitors impact on glycemic control and cardiovascular risk factors // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S276–S278.
30. *Singh A.K.* Deciding oral drugs after metformin in type 2 diabetes: an evidence-based approach // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 18. № 5. P. 617–623.
31. *Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al.* SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2

Эндокринология



- diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
32. Dore D.D., Seeger J.D., Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 4. P. 1019–1027.
  33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
  34. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26. Suppl. 3. P. S18–S24.
  35. Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes // Diabetes Educ. 2006. Vol. 32. № 1. Suppl. P. 9S–18S.
  36. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 8. P. 1963–1972.
  37. Schwartz S., Sievers R., Strange P. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of the two oral drugs // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 8. P. 2238–2243.
  38. Duckworth W., Marcelli M., Padden M. et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets // J. Manag. Care Pharm. 2003. Vol. 9. № 3. P. 256–262.
  39. Hermann L.S., Scherstén B., Bitzén P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study // Diabetes Care. 1994. Vol. 17. № 10. P. 1100–1109.
  40. Tosi F., Muggeo M., Brun E. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study // Metabolism. 2003. Vol. 52. № 7. P. 862–867.
  41. Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS // Diabetes Metab. Res. Rev. 2002. Vol. 18. Suppl. 3. P. S32–35.
  42. Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // Diabetes Obes. Metab. 2003. Vol. 5. № 6. P. 424–431.
  43. Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // Med. J. Malaysia. 2012. Vol. 67. № 1. P. 21–24.
  44. Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 10. P. 1893–1907.
  45. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 7. P. 739–743.
  46. Melikian C., White T.J., Vanderplas A. et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 3. P. 460–467.

## Double Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: What Should Be Added to Metformin

L.V. Nedosugova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Lyudmila Victorovna Nedosugova, profmila@mail.ru

*In recent decades, the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus has been considered in terms of two major defects—insulin resistance and insulin deficiency. Currently, ideas about the pathogenesis of the disease have expanded to a ‘ominous octet’ and the treatment algorithms have been updated in connection with the emergence of new classes of hypoglycemic agents. Although all recommendations suggest metformin as a first-line drug, there is no definite consensus regarding second-line drugs. In the review, classes of drugs of the second line of therapy were assessed in terms of their effectiveness, safety and cost. It is shown that the use of sulfonylurea (SM) in this situation is more efficient and cheaper, compared with other classes. The combination of metformin with sulfonylurea allows to influence the main links of pathogenesis, without affecting the weight gain. The main side effect is the risk of hypoglycemia can be reduced by using a fixed combination of metformin and SM in a single tablet that showed greater efficacy and safety at lower doses. The use of a fixed combination increases patient adherence to therapy and reduces the cost of treatment. The use of a fixed combination increases patient adherence to therapy and reduces the cost of treatment. Showing the characteristic the combination of 2.5 mg of glibenclamide and 400 mg of metformin in one tablet.*

**Key words:** diabetes mellitus type 2, hypoglycemic agents, combination therapy, fixed dose combination, metformin, sulfonylurea

# Глибомет®

● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

## ЕДИНСТВО ДВУХ НАЧАЛ<sup>1</sup>

## Два компонента для адекватного контроля гликемии и высокой комплаентности<sup>2</sup>

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Глибомет®

**Торговое патентованное название препарата:** Глибомет®. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг + 2,5 мг. **Действующие вещества:** метформина гидрохлорид 400 мг + глибенкламид 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + бигуанид).

**Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии и предшествующей терапии производными сульфонилмочевины или бигуанидами, а также другими пероральными гипогликемическими средствами). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом прежде всего в соответствии с состоянием углеводного обмена больного, в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в день с основным приемом пищи при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза - 6 таблеток препарата Глибомет®.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к другим компонентам препарата; сахарный диабет 1 типа; гестационный диабет; состояния, сопровождающиеся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; лактатацидоз (в т.ч. в анамнезе); нарушение функции печени; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек; почечная недостаточность или нарушение функции почек; гипоксические состояния; инфекционные заболевания, гангрена, большие хирургические вмешательства, травмы, острая массивная кровопотеря, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; порфирия; применение в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; период в течение 48 часов до начала и 48 часов после проведения хирургического вмешательства; лейкопения; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дистрофические заболевания (миотоническая дистрофия, липодистрофия); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут). Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактатацидоза. **С осторожностью применять при:** лихорадочном синдроме; заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции); гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; тяжелой физической работе. **Побочное действие.** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе, диарея, «металлический» привкус во рту, повышение активности «печеночных ферментов». Нарушения со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, эритропения, агранулоцитоз, гемолитическая или мегалобластная анемия, панцитопения. Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны кожных покровов: крапивница, эритема, кожный зуд, фотосенсибилизация. Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, лактатацидоз. Прочие: дисульфирамоподобная реакция при приеме алкоголя. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Глибомет® П№012183/01-071116. Информация для специалистов здравоохранения.**



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>

1. Инструкция по применению препарата Глибомет®  
П№012183/01-071116  
2. Аметов А.С., Нозедубова И.В.  
Глибомет в лечении сахарного диабета 2 типа//

RU-GLI-06-2016 Одобрено : 20.12.2016.



# Актуальные подходы к лечению СД 2 типа

Проблеме эффективного лечения сахарного диабета (СД) 2 типа был посвящен симпозиум компании «Сервье», организованный в рамках юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы и инновации в эндокринологии» (Москва, 10 октября 2017 г.).

На симпозиуме эксперты представили современные взгляды на патогенетические механизмы СД 2 типа, рассмотрели различные стратегии достижения контроля гликемии и профилактики сосудистых осложнений, определили место препарата Диабетон МВ в алгоритмах ведения пациентов с СД 2 типа.



Профессор  
А.С. Аметов

**П**очему, несмотря на научные и монетарные усилия, ежегодно в мире от факторов, ассоциированных с сахарным диабетом (СД), умирает около 5 млн человек? По словам Александра Сергеевича АМЕТОВА, заведующего кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н.,

## Гомеостаз глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа

профессора, более 80% пациентов на протяжении длительного периода времени имеют неконтролируемую глюкозотоксичность, создающую отрицательный метаболический фундамент. Этот метаболический фундамент в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к выраженной клинике СД 2 типа.

Как же противостоять этой невидимой болезни, учитывая, что на момент постановки диагноза более 50% больных уже имеют поздние осложнения СД?

Приходится констатировать, что большинство алгоритмов по ведению больных СД 2 типа нацелены на снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с помощью одного из шести классов сахароснижающих препаратов. Однако не меньшую роль играет вариабельность глюкозы в крови. L. Monnier и соавт. (2003) при проведении суточного мониторинга

глюкозы в крови у больных СД с HbA1c 6,5% установили значительную ее вариабельность в течение суток – от нарастания гипергликемии натощак, связанной с острой глюкозотоксичностью, до гипогликемии<sup>1</sup>.

В конечном итоге это негативно влияет на эндотелий. Подтверждением служат собственные данные, полученные при проведении суточного глюкокардио мониторинга пациентов с СД 2 типа, – многочисленные эпизоды ишемии с депрессией ST-сегмента, связанные с колебаниями глюкозы.

Гомеостаз – способность открытой системы сохранять постоянство внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия.

Контроль гомеостаза глюкозы представляет сложную, много-

<sup>1</sup> Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c) // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 881–885.





## Юбилейная научно-практическая конференция «Современные проблемы и инновации в эндокринологии»

факторную, многоуровневую систему, обеспечивающую в финале физиологические параметры, практически исключают наличие временных колебаний глюкозы. Особая роль в нем отводится бета-клеткам поджелудочной железы.

В организме человека от 1 до 3 млн островковых клеток. Установлено, что существует триггерный механизм, который дает разрешение на поступление глюкозы в клетки, где происходит метаболизм глюкозы с образованием аденозинтрифосфатазы (АТФ), закрытие камер АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризация клеточной мембраны, открытие кальциевых каналов, повышение концентрации внутриклеточного кальция и экзоцитоз гранул инсулина. Существует также метаболический механизм, работающий при наличии триггерного.

Следует напомнить, что помимо двухфазной секреции инсулина существует базальная и пульсовая секреция. Принципиально важно, чтобы пульсовая секреция инсулина совпадала с таковой глюкозы.

Функция бета-клеток помимо достижения гликемического контроля направлена на обеспечение органов и тканей важнейшим энергетическим субстратом, в первую очередь в ответ на системный запрос энергии в тканях головного мозга. Поэтому в данном случае можно говорить не просто о гомеостазе глюкозы, а о гомеостазе энергии в организме.

Исследование, проведенное сотрудниками кафедры эндокри-

нологии РМАНПО (15 здоровых добровольцев в возрасте  $24 \pm 1,4$  года, с индексом массы тела  $21,5 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>, уровнем HbA1c  $4,9 \pm 0,3\%$ ), целью которого стала оценка вариабельности гликемии в различных ситуациях, в очередной раз подтвердило, что только жесткий ее контроль является залогом стабильного энергообеспечения.

Итак, специфический мембранный транспортер глюкозы 1-го типа (GLUT-1) от 50 до 60% глюкозы направляет в кору головного мозга, а транспортер 4-го типа (GLUT-4) – в мышцы и жировую ткань, откуда лептин «оповещает» головной мозг о запасах энергии. Далее целый ряд факторов (глюкокортикоиды, минералокортикоиды и пр.) контролирует высокие и низкие концентрации глюкозы, а также скорость, с которой глюкоза поступает в кору головного мозга. Организм защищается от глюкозотоксичности, она представляет опасность в первую очередь для коры головного мозга, так же как дефицит глюкозы, который чреват нейрогликопенией.

Свою лепту в регулирование гомеостаза глюкозы вносят глюкагон и инсулин, гепатоциты и гепатокины, синтезируемые клетками печени, миокины, гормоны желудочно-кишечного тракта.

Секреция инсулина и регулирование гомеостаза глюкозы реализуются под влиянием циркадных ритмов. На центральные часы влияет множество внешних сигналов, одним из основных признан свет, индуцирующий сигналы от сетчатки глаза через

ретиногипоталамический тракт. Помимо центральных существуют периферические часы. Центральные и периферические часы регулируют все клеточные и метаболические функции, участвуют в обеспечении осцилляции, пульсовой секреции инсулина и глюкозы.

По мере старения организма прогрессирующе уменьшается масса функционирующих бета-клеток, снижается пропорция между инсулином и проинсулином, развивается гиперинсулинемия, последствием которой может стать развитие СД 2 типа.

Ведущую роль в дисфункции и гибели бета-клеток играют глюко- и липотоксичность.

Согласно новой концепции, СД 2 типа может развиваться не только вследствие апоптоза бета-клеток, но и вследствие бета-клеточной дедифференцировки и возможного перепрограммирования бета-клеток в альфа-клетки.

Этапы прогрессирования бета-клеточной недостаточности можно представить следующим образом. Здоровая клетка под действием фактора FoxO1 становится метаболически негибкой с последующим преобразованием с учетом особенности клеток-предшественников и выполнением функций альфа-клеток. Итогом подобной дифференцировки становится потеря функции бета-клеток.

Однако не так давно получены обнадеживающие данные. Гипергликемия может не убивать бета-клетки, а делать их «молчаливыми»: они не будут реагировать на стимулы, в первую очередь на глюкозу. Следовательно, есть возможность восстановить их функцию, чувствительность.

«Сегодня мы стоим у истоков патогенетически обоснованной терапии, которую можно будет назначать, исходя из имеющихся дефектов», – констатировал профессор А.С. Аметов в заключение.

Не так давно получены обнадеживающие данные. Гипергликемия может не убивать бета-клетки, а делать их «молчаливыми»: они не будут реагировать на стимулы, в первую очередь на глюкозу. Следовательно, есть возможность восстановить их функцию, чувствительность

эндокринология



Профессор  
А.М. Мкртыян

Для того чтобы продемонстрировать алгоритм выбора оптимальной терапевтической опции при ведении больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми рисками, Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, начал свое выступление с разбора клинического случая. Пациент (рост – 175 см, масса тела – 90 кг) курит, любит веселые застолья, ведет малоподвижный образ жизни (лишь изредка занимается теннисом, во время игры ощущает боли за грудиной и выраженную одышку). В апреле 2011 г. госпитализирован в клинику с сердечным приступом. Проведенное при госпитализации обследование показало наличие аритмии, тахикардии (по данным электрокардиограммы глубокие Т-зубцы), повышенного артериального давления (АД) – 160/90 мм рт. ст., дислипидемии (уровень общего холестерина – 6,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности

### Старые и новые пероральные сахароснижающие препараты: конкуренты или выгодный тандем

(ЛПНП) – 4,1 ммоль/л, триглицеридов – 3,4 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,03 ммоль/л (в пределах нормы)), повышенного уровня глюкозы натощак – от 6,6 до 7,7 ммоль/л. Оценка HbA1c не проводилась.

Как известно, коррекция сердечно-сосудистого риска требует многофакторного подхода, который предусматривает модификацию образа жизни, улучшение липидного обмена, нормализацию углеводного обмена, снижение АД<sup>2</sup>.

При выписке из стационара пациенту рекомендовано лечение варфарином, бисопрололом 5 мг, периндоприлом 5 мг, симвастатином 20 мг. Сахароснижающие препараты не назначены.

За следующие четыре года состояние больного ухудшилось, на фоне депрессии масса тела увеличилась на 10 кг.

По словам профессора А.М. Мкртыяна, увеличение индекса массы тела (ИМТ) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, повышение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 13%, окружности талии на 1 см – риска развития ССЗ на 2%<sup>3-5</sup>.

В июне 2015 г. после застолья пациент был госпитализирован в клинику с приступом острого панкреатита.

Распространенность панкреатита среди больных СД 2 типа и ожирением достаточно высока. Острый панкреатит может стать причиной развития диабетического кетоацидоза, что считается неблагоприят-

ным прогнозом и ассоциируется с увеличением риска смерти.

При диабетическом кетоацидозе отмечается неспецифическое повышение уровней сывороточной амилазы и липазы. Необходимо отметить, что СД 2 типа считается одним из факторов риска развития рака поджелудочной железы.

Пациенту при госпитализации проведено лабораторное исследование крови и мочи. Результаты анализов показали повышенный уровень амилазы (1400 ЕД/л) и липазы (3200 ЕД/л) на фоне нормального уровня печеночных ферментов и снижения уровня общего холестерина (5,4 ммоль/л), ЛПНП (2,7 ммоль/л) и триглицеридов (2,03 ммоль/л). Выявлены гипергликемия (> 9,9 ммоль/л), повышенный уровень HbA1c (7,7%) и микроальбуминурия (55 мг/дл) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Согласно алгоритму терапии СД 2 типа, принятому Международной диабетической федерацией (International Diabetes Federation – IDF) в 2012 г., пациенту необходимы модификация образа жизни и назначение препарата первой линии – метформина. Альтернативой метформину служат сульфонилмочевина, ингибиторы альфа-глюкозидазы. При неэффективности монотерапии назначается двойная комбинация пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), затем трехкомпонентная терапия и, наконец, комбинированная инъекционная терапия. Сегодня обсуждается уже четырехкомпонентная терапия<sup>6</sup>.

<sup>2</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М., 2017.

<sup>3</sup> Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 8. P. 2087–2094.

<sup>4</sup> Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P.M. et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 1. P. 65–73.

<sup>5</sup> De Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 7. P. 850–856.



## Юбилейная научно-практическая конференция «Современные проблемы и инновации в эндокринологии»

Пациенту был назначен метформин 1000 мг с соблюдением диеты и повышением физической активности. Однако на фоне лечения целевые показатели не были достигнуты.

В январе 2016 г. во время обследования установлено, что на фоне лечения удалось снизить уровень HbA1c до 7,0%, массу тела – на 5 кг. Какова должна быть дальнейшая терапевтическая тактика? Повысить дозу метформина невозможно. Так, на фоне метформина нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются в 20–30% случаев, кроме того, около 60% пациентов не достигают целевых значений на такой терапии<sup>7-9</sup>.

Было принято решение о снижении дозы метформина до 500 мг/сут, что оказалось явно недостаточным. Это показали результаты обследования при очередном визите к врачу в декабре 2016 г. На фоне хорошей переносимости малой дозы метформина отмечались повышение массы тела на 5 кг, уровня HbA1c до 8,5%, снижение СКФ до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и микроальбуминурия (50 мг/дл). Другие лабораторные показатели были в норме.

Поскольку больной перенес инфаркт миокарда, к терапии метформин в низкой дозе следует добавить препарат с хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности. Что является лучшим выбором для данного пациента?

Можно было бы использовать ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), однако больно-

му, имеющему в анамнезе острый панкреатит, следует назначать их с осторожностью. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) применяются в виде инъекций, а пациент предпочитает препараты в таблетированной форме. Это касается и инсулина, который еще рано использовать в данном случае и который к тому же ассоциируется с риском развития гипогликемии и прибавки массы тела. Нельзя назначить ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), поскольку у больного низкая СКФ.

Улучшению контроля СД 2 типа на раннем этапе способствует терапия Диабетоном МВ 60 мг в одной таблетке. Диабетон МВ 60 мг (гликлазид) характеризуется высокой эффективностью, низким риском гипогликемий, нейтральным эффектом в отношении массы тела, хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности<sup>10</sup>.

В крупномасштабном исследовании ADVANCE с участием российских центров продемонстрировано, что на фоне терапии Диабетоном МВ в дозе 120 мг 71% пациентов достигали целевого уровня HbA1c 6,5% с низкой частотой гипогликемий. Кроме того, отмечались нормализация микроальбуминурии в 57% случаев и тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12%<sup>11</sup>.

Таким образом, Диабетон МВ вполне укладывается в представление практикующего врача об оптимальном ПССП. К его преиму-

ществам также следует отнести простоту применения, хорошую переносимость и приемлемую стоимость.

Производные сульфонилмочевин (ПСМ) – обоснованный и все еще ценный выбор.

Гликлазид позиционируется как один из предпочтительных препаратов. Это нашло отражение в Южно-Азиатском согласительном заключении (2015), Датских рекомендациях (2013), Словацких рекомендациях (2015), Болгарских рекомендациях (2016).

Хорошо изучено влияние Диабетона МВ на массу тела и функцию бета-клеток поджелудочной железы.

Диабетон МВ снижает уровень окислительного стресса достоверно более выражено, чем глибенкламид ( $p < 0,005$ ), и более эффективно уменьшает апоптоз клеток. Для пациентов это означает прекращение гибели бета-клеток и сохранение их секреторной функции, следовательно, низкий риск вторичной резистентности и отсрочку назначения инсулинотерапии практически на шесть лет.

Важно и то, что Диабетон МВ в большей степени, чем глибенкламид, тормозит риск развития атеросклероза.

С чем это связано? В отличие от других молекул сульфонилмочевин у молекулы гликлазида есть аминоазабициклооктильное кольцо. С ним связывают нейтрализацию свободных радикалов и уникальные антиоксидантные свойства – влияние на апоптоз, уменьшение уровня очень мелких

Эндокринология

<sup>6</sup> International Diabetes Federation, 2012 // [booksmedia.online/files/international-diabetes-federation-2012.pdf](http://booksmedia.online/files/international-diabetes-federation-2012.pdf).

<sup>7</sup> Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103. № 6. P. 491–497.

<sup>8</sup> Krentz A.J., Ferner R.E., Bailey C.J. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents // *Drug Saf.* 1994. Vol. 11. № 4. P. 223–241.

<sup>9</sup> Saaddine J.B., Cadwell B., Gregg E.W. et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988–2002 // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 7. P. 465–474.

<sup>10</sup> Cefalu W.T., Buse J.B., Del Prato S. et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 9. P. 2647–2659.

<sup>11</sup> Zoungas S., Chalmers J., Kengne A.P. et al. The efficacy of lowering glycosylated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 2. P. 126–133.



и плотных ЛПНП и превращение их в менее атерогенные.

Избирательное влияние гликлазида на бета-клетки позволяет выделить его из группы ПСМ. Существуют разные пути секреции инсулина, среди которых классическим считается связывание с SUR1-рецептором. Диабетон МВ действует только на классический SUR1-рецептор, осуществляя иной путь активации секреции инсулина – без гиперсекреции. Отсутствие двойной стимуляции позволяет избежать гиперсекреции, в том числе в условиях нормогликемии.

Бесспорно, гипогликемия – основной ограничивающий фактор к достижению гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Риск гипогликемии служит барьером, который удерживает врачей от интенсификации терапии для достижения контроля над заболеванием.

В исследовании Ramadan Диабетон МВ 60 мг продемонстрировал беспрецедентную безопасность в отношении риска развития гипогликемии, сопоставимую с таковой ингибитора ДПП-4 ситаглиптина: частота случаев в группе Диабетона МВ 60 мг составила 6,6 против 6,7% в группе ситаглиптина<sup>12</sup>.

Несомненным преимуществом препарата Диабетон МВ 60 мг считается нейтральное влияние на массу тела, даже у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) (результаты исследования ADVANCE).

На конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в Барселоне в 2009 г. были представлены данные о влиянии различных ПСМ на риск смерти вследствие

ССЗ у 8220 пациентов с СД 2 типа и инфарктом миокарда в анамнезе. Оценивалось влияние таких ПСМ, как глимепирид, Диабетон МВ, глибенкламид, глипизид, толбутамид, репаглинид, акарбоза. Для сравнения использовали данные по метформину. Превосходство продемонстрировал только Диабетон МВ. Терапия препаратом снижала риск смерти от ССЗ на 13%.

Проведенное после исследования Steno-2 наблюдение (в течение 21 года), цель которого заключалась в изучении влияния интенсивного многофакторного подхода к лечению СД 2 типа на отдаленный прогноз, показало преимущество Диабетона МВ<sup>13</sup>. Благодаря интенсивному многофакторному подходу у больных СД 2 типа прибавлялось 8,1 года жизни без сердечно-сосудистых осложнений.

Нарушение функции почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающего препарата. Доказано, что Диабетон МВ улучшает почечные исходы – его применение приводит к снижению микроальбуминурии на 9%, протеинурии – на 30%, риска развития хронической почеч-

ной недостаточности у пациентов с нормальной почечной функцией – на 84%<sup>14</sup>.

Таким образом, Диабетон МВ является оптимальным выбором вследствие высокой эффективности, хорошей переносимости, защиты почек, нейтрального влияния на массу тела, хорошей сердечно-сосудистой безопасности, возможности титрации и сочетания с другими препаратами. Именно Диабетон МВ стал для пациента препаратом выбора среди других ПСМ.

В марте 2017 г. в рамках обследования было отмечено, что пациент хорошо переносит Диабетон МВ, не имеет эпизодов гипогликемий, а также соблюдает все рекомендации по диете и физической активности – занимается теннисом два раза в неделю, похудел на 4 кг.

Лабораторные исследования крови и мочи также свидетельствуют, что выбранная терапевтическая опция в сочетании с модификацией образа жизни оказалась эффективной: гликемия – 5,8 ммоль/л, НbA1c – 7,1%, общий холестерин – 4,3 ммоль/л, ЛПНП – 1,9 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, СКФ – 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## Заключение

**С**тратегия интенсивного контроля гликемии имеет определяющее значение в снижении риска развития сосудистых осложнений при СД 2 типа. Применение Диабетона МВ 60 мг способствует достижению и поддержанию долгосрочного контроля гликемии, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для больных СД 2 типа, особен-

но с сердечно-сосудистой патологией, а также с факторами риска ее развития.

Диабетон МВ является оптимальным выбором. Он продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость, протективное действие в отношении почек, нейтральное влияние на массу тела, сердечно-сосудистую безопасность. ❁

<sup>12</sup> Al Sifri S., Basiounny A., Ehtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.

<sup>13</sup> Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B. et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial // Diabetologia. 2016. Vol. 59. № 11. P. 2298–2307.

<sup>14</sup> Wong M., Perkovic V., Chalmers J. et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.

## 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

# ДИАБЕТОН® МВ 60



### Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ **Впервые выявленный диабет<sup>2</sup>**
- ➔ **Диабет, не контролируемый метформином<sup>2</sup>**
- ➔ **Уникальная защита почек<sup>1</sup> на протяжении длительного времени**



#### Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

**Международное непатентованное название:** Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемодинамические эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложнений сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутаноном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипопитуитарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA<sub>1c</sub>. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

<sup>1</sup> Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервь Индастри», Франция. 000 «Сердикс», Россия





# Междисциплинарный подход к ранней интенсификации терапии сахарного диабета 2 типа

*На сегодняшний день распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире продолжает увеличиваться, что требует внедрения в клиническую практику эффективного медикаментозного лечения. Основной задачей терапии пациентов с СД является достижение контроля заболевания и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.*

*В рамках юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы и инновации в эндокринологии» 10 октября 2017 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», на котором ведущие российские ученые обсудили многофакторный подход к лечению пациентов с СД 2 типа, предполагающий не только контроль артериального давления, уровня липидов, уменьшение массы тела, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.*

*Специалисты рассмотрели широкий круг вопросов, посвященных современным медикаментозным методам терапии СД 2 типа с применением препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.*



Профессор  
Ю.А. Карнов

## Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД 2 типа

**П**ервый заместитель генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, руководитель отдела ангиологии, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ акцентировал внимание участников симпозиума на способах снижения риска развития сердечно-сосудистых

осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Он отметил, что сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере их диагностики и лечения.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) (2015), сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа во всем мире<sup>1</sup>.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых патологий (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность и т.д.) и преждевременной смерти среди больных СД 2 типа обуславливает необходимость принятия комплекса мер, воздействующих на разные патогенетические механизмы СД и его осложнений.

Оценка сердечно-сосудистого риска имеет ключевое значение для выбора профилактической и терапевтической стратегии.

Согласно рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) (2016) обязательную оценку сердечно-сосудистого риска необходимо проводить всем лицам, у которых имеются факторы риска. Систематическая оценка сердечно-сосудистого риска показана всем лицам с семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых патологий, в том числе СД и повышенным уровнем липидов. Больные СД 2 типа с поражением органов-мишеней или повышенным артериальным давлением (АД), нарушением липидного обмена, курящие относятся к группе очень высокого риска. Пациенты с СД без сопутствующих факторов риска, за исключени-

ем больных СД 1 типа, относятся к группе высокого риска<sup>2</sup>.

Основными мероприятиями, направленными на снижение сердечно-сосудистого риска у больных СД, признаны изменение образа жизни, лечение артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, антитромбоцитарная терапия, инвазивные вмешательства, лечение гипергликемии.

На сегодняшний день изменение образа жизни больных, включающее отказ от курения и повышение физической активности в сочетании с модификацией питания, контролем массы тела, признано неотъемлемой частью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти. Раннее выявление и правильная коррекция АГ определяют дальнейший прогноз. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и ESC (2013 г.) у пациентов с любым уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений, за исключением пожилых (старше 80 лет), необходимо снижать АД < 140/90 мм рт. ст. Целевое диастолическое артериальное давление (ДАД) < 90 мм рт. ст. рекомендовано всем пациентам, за исключением пациентов с СД, для которых целевое ДАД < 85 мм рт. ст.<sup>3</sup>

В настоящее время существует несколько основных групп препаратов, обладающих антигипертензивным действием, – диуретики, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа (БРА), бета-адреноблокаторы. Все они могут быть рекомендованы для контроля АД у пациентов с СД. Однако в последние годы в клинической практике больным СД все чаще назначают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, к которым относят ингибиторы АПФ и БРА, поскольку у этой категории больных часто отмечаются нарушения функции почек. Данные препараты могут быть предпочтительны у пациентов с протеинурией и микроальбуминурией. Применение ингибиторов АПФ и БРА приводит к существенному улучшению функции почек, в том числе при АГ или СД.

По данным исследований, к наиболее значимым факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа относится повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Согласно европейским рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена всем пациентам с СД 1 типа и микроальбуминурией и/или заболеваниями почек показано снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью статинов как препаратов первого выбора, независимо от исходной концентрации указанного показателя. Пациентам с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек, а также лицам, которые не страдают указанными патологиями, но старше 40 лет и имеют один или более факто-

<sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> edn., 2015 // www.idf.org/diabetesatlas (accessed Mar 2016).

<sup>2</sup> Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

<sup>3</sup> Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC, 2013.



ров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или признаки поражения органов-мишеней, рекомендован уровень холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Дополнительными целями терапии являются уровни холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (неЛПВП), < 3,4 ммоль/л и аполипопротеина В (апоВ) < 80 мг/дл. У всех пациентов с СД 2 типа в отсутствие других факторов риска и/или с доказанным поражением органов-мишеней первичная цель терапии заключается в снижении уровня холестерина ЛПНП < 2,6 ммоль/л, вторичная – апоВ < 100 мг/дл<sup>4</sup>.

Эффективность статинов в терапии больных СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждена в многочисленных исследованиях. У таких пациентов статинотерапия оказалась более эффективной в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по сравнению с лицами без СД<sup>5,6</sup>.

Следует отметить, что основными характеристиками дислипидемии при СД 2 типа являются повышение уровня триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня холестерина ЛПВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще они сочетаются и носят название липидной триады, или атерогенной дислипидемии.

Препараты, оказывающие влияние на липидный спектр, – производные фиброевой кислоты (фибраты). По данным исследо-

Суммирование существующих на сегодняшний день данных клинических исследований и экспериментальных работ позволяет назвать возможные механизмы влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы: улучшение эндотелиальной функции, снижение АД, уровня глюкозы, системной нагрузки глюкозы, накопления натрия в тканях, нагрузки натрием, массы тела и др.

ваний, фибраты особенно эффективны у пациентов с СД, у которых исходно отмечается высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПНП. В остальных случаях такая терапия не влияет на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности<sup>7</sup>.

Эксперты ESC в целях профилактики сердечно-сосудистых патологий рекомендуют применение липидснижающих препаратов, главным образом статинов, всем пациентам с СД 1 и 2 типов старше 40 лет и обязательный контроль АД. При этом использование препаратов, повышающих уровень холестерина ЛПВП, для сердечно-сосудистой профилактики при СД не рекомендуется. Антитромбоцитарная терапия, в частности аспирин, пациентам с СД в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний не показана.

Установлено, что у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) существенно снижает

риск осложнений, смерти от всех причин, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности.

По данным метаанализа исследований фаз II и III, ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) оказывают протективный эффект на сердечно-сосудистую систему у больных СД 2 типа<sup>8</sup>.

Суммирование существующих на сегодняшний день данных клинических исследований и экспериментальных работ позволяет назвать возможные механизмы влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы: улучшение эндотелиальной функции, снижение АД, уровня глюкозы, системной нагрузки глюкозы, накопления натрия в тканях, нагрузки натрием, массы тела и др.

Безусловно, механизмы кардиопротективного действия препаратов рассматриваемого класса требуют дальнейшего изучения. Однако уже сейчас понятно, что многосторонняя коррекция факторов сердечно-сосудистого риска с помощью ингибиторов SGLT2

<sup>4</sup> Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 39. P. 2999–3058.

<sup>5</sup> Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 1. P. 88–136.

<sup>6</sup> Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 7. P. 1225–1228.

<sup>7</sup> Maki K.C., Bays H.E., Dicklin M.R. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 5. P. 413–426.

<sup>8</sup> Wu J.H., Foote C., Blomster J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. № 5. P. 411–419.





## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

открывает новые возможности в лечении больных СД<sup>9</sup>.

Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Результаты завершенных клинических исследований позволяют предположить, что дапаглифлозин является перспективной опцией интенсификации сахароснижающей терапии и профилактики сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа<sup>10</sup>. Особое значение имеют исследования безопасности и эффективности медикаментозной терапии в условиях реальной клинической практики. Оценке влияния ингибиторов SGLT2 и других сахароснижающих препаратов на общую смертность и сердечную недостаточность у больных СД 2 типа в реальной клинической практике посвящено исследование CVD-REAL Nordic, проведенное в Швеции, Норвегии и Дании<sup>11</sup>.

В исследовании пациенты были разделены на группы: впервые получающие ингибиторы SGLT2 и впервые получающие другие сахароснижающие препараты. Группы были составлены в соот-

ношении 1:3 по индексу соответствия, учитывались характеристики пациентов, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты. Период наблюдения – от индексной даты до одного из событий: прекращение приема препарата, смерть или закрытие регистра. Для сравнения групп терапии использовали модель пропорциональных рисков Кокса и рассчитывали отношение рисков для каждой страны. За 2012–2015 гг. наблюдали 923 814 пациентов с СД 2 типа. Сахароснижающие препараты впервые были назначены 435 629 больным. 30 022 из них получали ингибиторы SGLT2, 405 607 – другие сахароснижающие препараты.

По данным исследования, в Скандинавии из класса ингибиторов SGLT2 предпочтение отдается дапаглифлозину, в меньшей степени – эмпаглифлозину и канаглифлозину.

Полученные в условиях реальной практики результаты продемонстрировали, что у пациентов с СД 2 типа и широким спектром сердечно-сосудистого риска прием ингибиторов SGLT2, в основ-

ном дапаглифлозина, был связан с более низкими рисками смерти, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с приемом других сахароснижающих препаратов. Кроме того, использование дапаглифлозина по сравнению с использованием ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) было связано с меньшими рисками госпитализаций по причине сердечной недостаточности, заболеваний почек и смерти от всех причин.

Таким образом, оценка частоты сердечной недостаточности и смертельных исходов у пациентов с СД 2 типа (с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них) на фоне терапии ингибиторами SGLT2 по сравнению с терапией другими сахароснижающими препаратами в реальной практике показала несомненное преимущество дапаглифлозина.

В заключение профессор Ю.А. Карпов подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода к лечению больных СД 2 типа для эффективного удержания контроля над заболеванием и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Современные подходы к терапии СД 2 типа: от исследований к реальной практике

**П**родолжил симпозиум заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практи-

ческого центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаевич МКРТУМЯН. Он отметил, что СД 2 типа запускает метаболические процессы, которые затрагивают каждую клетку организма, а не только органы и системы. Растет доказательная база в отношении перекрестной патофизиологии СД 2 типа, инсулинорезистент-



Профессор  
А.М. Мкртымян

<sup>9</sup> Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 7. P. 1115–1122.

<sup>10</sup> Singh J.S., Fathi A., Vickneson K. et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. P. 97.

<sup>11</sup> Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 9. P. 709–717.



ности, неалкогольной жировой болезни печени, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых патологий.

По данным исследований, интенсификация терапии СД 2 типа на раннем этапе позволяет снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений.

Так, в исследовании UKPDS установлено, что риск развития заболеваний, обусловленных микро- и макрососудистыми осложнениями диабета, был ниже у тех пациентов, у которых удалось достичь лучшего контроля гликемии. Показано, что ранняя интенсификация терапии СД 2 типа способствует уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

К сожалению, в реальной клинической практике не соблюдаются рекомендации по внедрению ранней интенсификации терапии. Отмечается значительная задержка назначения препаратов второй или третьей линии. Так, при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 8% монотерапия продолжается еще 1,6 года, при HbA1c > 8% двойная терапия – еще 6,9 года.

Безусловно, метформин является оптимальным препаратом первой линии в лечении СД 2 типа в отсутствие противопоказаний. Однако если в течение первого года монотерапии метформином количество пациентов с уровнем HbA1c < 7%, первоначально достигших уровня < 6,5%, составляет 80–82%, спустя три года – только 26–27%<sup>12</sup>. При декомпенсации СД на метформине добиться необходимого результата можно только с помо-

щью назначения дополнительно препарата.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c отражена в Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД. При уровне HbA1c 6,5–7,5% начинать лечение можно с метформина. При непереносимости или противопоказаниях в качестве монотерапии могут быть назначены средства, ассоциирующиеся с минимальным риском гипогликемий (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторы SGLT2). При ожирении и АГ предпочтительны агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы SGLT2. Они способствуют снижению массы тела и систолического АД. В случае непереносимости или противопоказаний к препаратам первого ряда рекомендуются сахароснижающие препараты альтернативных классов (сульфонилмочевина (СМ), глиниды, пиоглитазон, acarbose). Эффективный темп снижения HbA1c – более 0,5% за шесть месяцев<sup>13</sup>.

При неэффективности монотерапии метформином встает вопрос о выборе второго препарата.

Несмотря на более доступную цену по сравнению с современными препаратами и эффективное снижение уровня HbA1c, препараты СМ обладают рядом недостатков. Они ассоциируются с высоким риском гипогликемий, увеличением массы тела и недостаточной стойкостью действия. Ингибиторы SGLT2, напротив, характеризуются низким риском гипогликемий, эффективным снижением массы тела и уровня АД, а также

долгосрочным удержанием эффекта<sup>14</sup>.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирован долгосрочный гликемический эффект – в течение четырех лет и хорошая переносимость дапаглифлозина в отличие от препаратов СМ, назначенных в дополнение к метформину<sup>15</sup>.

Ингибиторы ДПП-4 также по праву могут рассматриваться в качестве эффективного метода терапии СД 2 типа с низким риском развития гипогликемий. Однако при сравнении с ингибиторами SGLT2 выявляется ряд недостатков, например отсутствие влияния на АД, нейтральное воздействие на массу тела и сердечно-сосудистые риски.

Итак, ингибиторы SGLT2 в отличие от других сахароснижающих препаратов оказывают выраженное кардиопротективное действие. Однако эффективность этой группы препаратов зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Следует отметить, что микроальбуминурия и снижение СКФ – независимые факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. В исследованиях не отмечено ухудшения функции почек и снижения расчетной СКФ в группах дапаглифлозина по сравнению с группами плацебо или контроля.

Результаты плацебоконтролируемого исследования дапаглифлозина (препарат Форсига®) позволяют сделать вывод, что препарат является обоснованным дополнением к метформину. Показано, что комбинация «Форсига® + метформин» лучше снижает уровень HbA1c, чем комбинация «ингибитор

<sup>12</sup> Cook M.N., Girman C.J., Stein P.P., Alexander C.M. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. № 4. P. 350–358.

<sup>13</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017.

<sup>14</sup> Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

<sup>15</sup> Del Prato S., Nauck M., Durán-García 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.



**ФОРСИГА® — самый назначаемый ИНГЛТ2, доказавший свою эффективность и безопасность в реальной клинической практике<sup>1-3</sup>**

**3 года<sup>1</sup> и 60 000<sup>3</sup> пациентов в России**

**Значимое снижение HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>**

**Снижение массы тела<sup>1</sup>**

**Снижение артериального давления<sup>1</sup>**

**ФОРСИГА®**

**ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА**

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Глифиза™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. **Активное вещество:** дапаглифлозин

пропионола моногидрат 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опалдрай® II желтый (повиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **Описание.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор почечных канальцев переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВХ09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Механизм действия. Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (K<sub>i</sub>) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозит почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2.

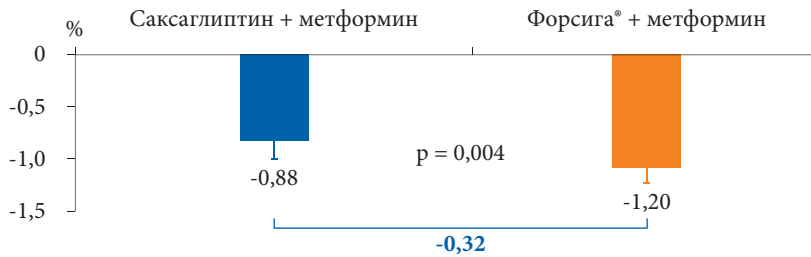
Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, 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 м<sup>2</sup>) или терминальная стадия почечной недостаточности. 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 «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), 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). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение креатинина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутри, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совмещении назначения препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Взадействование препарата с безопасностью. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головкружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/100), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** 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 производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** **Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** **Часто:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.** **Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.** **Часто:** диурез, полиурия.

**Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные.** **Часто:** дислипидемия, повышение значения гемоглоктина. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлены клинически значимые, дозозависимые изменения лабораторных показателей, включая суточную концентрацию электролитов и биомаркеры функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Вызвездение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучено. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами: на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертонии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. СБЛ/КЛ: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014; 2. Форсига: открывая новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Пресс-релиз // Информационный интернет-портал компании «АстраЗенека» Россия для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.az-most.ru [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016. URL: <https://www.az-most.ru/news/forziga-new-horizon.html>; 3. Приверженность пациентов терапии растет при участии их в программе «Карта здоровья». [Электронный ресурс]. 18.08.2017. URL: [https://www.az-most.ru/support/publications/priverzhenost\\_KJ.html](https://www.az-most.ru/support/publications/priverzhenost_KJ.html)



Юбилейная научно-практическая конференция  
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»



Среднее снижение HbA1c от исходного уровня на фоне приема комбинаций «саксаглиптин + метформин» и «Форсига® + метформин»

ДПП-4 (саксаглиптин) + метформин» (рисунок). Кроме того, статистически достоверно уменьшается масса тела<sup>16</sup>.

Ингибиторы SGLT2 в комплексной сахароснижающей терапии продемонстрировали эффективность во всех группах пациентов, отсутствие риска развития гипогликемий, устранение глюкозотоксичности, значимое и стойкое снижение массы тела и АД.

Что же показывают данные реальной клинической практики? В этом году на 66-й ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов был представлен очередной анализ результатов исследования CVD-REAL. Это исследование представляет собой первый крупный анализ данных реальной практики о применении ингибиторов SGLT2 пациентами с СД 2 типа (более 300 000 больных из разных стран). Спектр больных СД 2 типа в выборке варьируется от не страдавших ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями до пациентов, уже перенесших сердечно-сосудистые события.

Исследование проходило в разных когортах. В первую входили пациенты из Норвегии, Швеции, Дании, США, Великобритании, Германии. В этой когорте оценивали частоту госпитализаций вследствие развития сердечной недостаточности. Во вторую когорту входили те же страны, кроме Гер-

мании. Первичными конечными точками в исследовании в данной когорте больных были не только частота госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности, но и частота смертей от любых причин.

В когортах пациентов исходные характеристики в группах другого сахароснижающего препарата и ингибиторов SGLT2 совпадали. Все больные получали кардиопротективные, антигипертензивные препараты<sup>17</sup>.

Анализ результатов исследования CVD-REAL в разных когор-

тах показал значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности у пациентов, которые принимали ингибиторы SGLT2.

Эффекты ингибиторов SGLT2, наблюдаемые в исследовании CVD-REAL, подтверждают результаты завершённых рандомизированных контролируемых исследований.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что применение препарата Форсига® в дозе 10 мг (одна таблетка в сутки) приводит к клинически значимому и стойкому снижению уровня гликемии, массы тела и АД, способствует повышению приверженности лечению. Раннее добавление дапаглифлозина к метформину у больных СД 2 типа позволит значительно снизить сердечно-сосудистый риск и обеспечить долгосрочный контроль заболевания.

### Заключение

**И**нгибиторы SGLT2 – новый класс противодиабетических препаратов, отличающихся механизмом регуляции гипергликемии. Их действие не зависит от уровня инсулина и гликемического статуса пациента. Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Препарат Форсига® (компания «АстраЗенека») представляет собой современное антигипергликемическое средство, в состав которого входит дапаглифлозин.

В плацебоконтролируемых исследованиях препарат продемонстрировал эффективное снижение гликемии при низком

риске гипогликемий, положительное воздействие на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела и АГ.

Преимуществом препарата Форсига® также является режим применения – один раз в сутки независимо от приема пищи в любое удобное время. Средство может использоваться как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Данные завершённых клинических исследований и наблюдений в реальной клинической практике позволяют предположить, что Форсига® – перспективная опция для интенсификации сахароснижающей терапии. 🌐

<sup>16</sup> Rosenstock J., Vico M., Wei L. et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 7. P. 1473–1478.

<sup>17</sup> Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) // Circulation. 2017. Vol. 136. № 3. P. 249–259.

эндокринология

МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



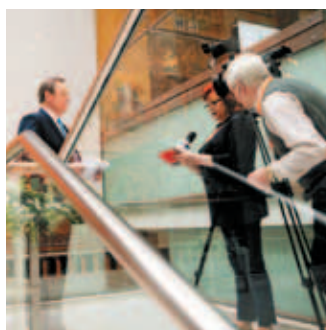
## XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ  
[chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

- ◆ Предварительная регистрация на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте [chelovekilekarstvo.ru](http://chelovekilekarstvo.ru)

II СЪЕЗД  
МОЛОДЫХ  
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Участие в съезде молодых терапевтов [smt@chelovekilekarstvo.ru](mailto:smt@chelovekilekarstvo.ru)

Заявки на участие в выставке [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

Информационное партнерство [press@chelovekilekarstvo.ru](mailto:press@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д.32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



Евразийская ассоциация кардиологов

# VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

18-20 апреля 2018 года

Тезисы принимаются до 15 января 2018 года

[www.eurasian.cardioweb.ru](http://www.eurasian.cardioweb.ru)

[congress@cardio-eur.asia](mailto:congress@cardio-eur.asia)

Министерство здравоохранения России  
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)  
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ  
Научно-клинический центр остеопороза ЦИТО  
Межрегиональная ассоциация хирургов-вертебрологов  
Медицинская ассоциация по остеонекрозу

VII Научно-образовательная  
конференция  
с международным участием

# ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ



[osteoporosis.trauma.pro](http://osteoporosis.trauma.pro)

Москва

16-17 февраля 2018 года



ОРГКОМИТЕТ  
Александр Николаевич Торгашин  
+7 (926) 484-76-74  
[alexander.torgashin@gmail.com](mailto:alexander.torgashin@gmail.com)

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР  
ООО «Ивентариум»  
+7 (925) 491-74-11  
[mail@eventarium.pro](mailto:mail@eventarium.pro)

[osteoporosis.trauma.pro](http://osteoporosis.trauma.pro)

Реклама



[osteoporosis.trauma.pro](http://osteoporosis.trauma.pro)

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

**Зайдите к нам!**



• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

Ваш пациент с СД 2 типа и ССЗ, получающий стандартную терапию, в любой момент может умереть от сердечно-сосудистых осложнений<sup>1,2</sup>.

# СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

# 38%

Относительное  
снижение риска  
сердечно-  
сосудистой смерти  
в дополнение  
к стандартной  
терапии<sup>1,2,\*</sup>

На правах рекламы

RU/JAR-177254 от 24.11.2017

## Джардинс® (эмпаглифлозин)

\* $OR=0,62$  (95% ДИ: 0,49; 0,77)  $p<0,001$

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Информация для специалистов здравоохранения

**Показание к применению:**  
для пациентов с СД 2 типа и высоким СС-риском<sup>1</sup>  
Единственный<sup>1,2</sup> препарат для лечения СД 2 типа, который снижает сердечно-сосудистую смертность на 38%<sup>2</sup>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. Торговое наименование: ДЖАРДИНС. Международное непатентованное наименование: эмпаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/73 мг. Фармакотерапевтическая группа. Гипогликемические средства для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Код АТХ: А10БА11. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа; в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, казенные метформина которым считается недостаточным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности (за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности по поводу сердечной недостаточности, Протвопоказания. Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов по случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонимочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. Способ применения и дозы. Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. Особые группы пациентов. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие. Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонимочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100) до <1/100, нечастые (от ≥1/1000 до <1/100). Очень частые. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонимочевины или инсулином). Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Общие расстройства: жажда. Нечастые. Сосудистые нарушения: гиповолемия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дисурия. Особые указания. Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 325 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонимочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонимочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не следует принимать препарат по истечению срока годности. Условия отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. \*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (Инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620  
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com  
www.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer  
Ingelheim**