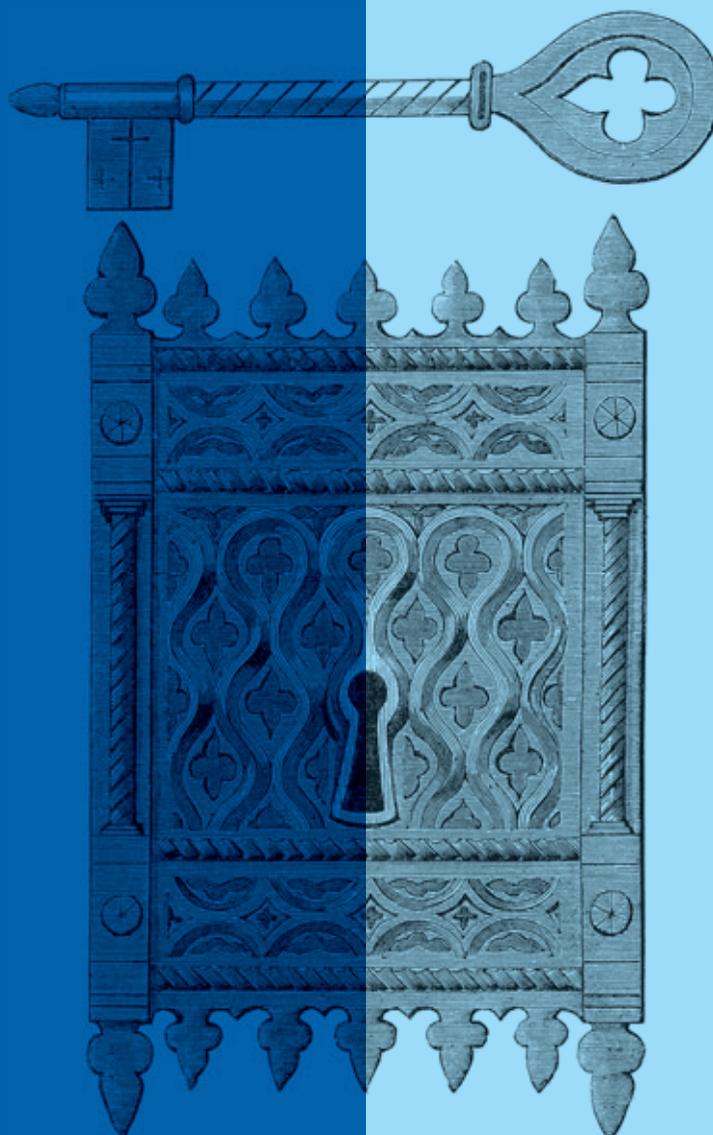


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология, 2017



№

9

**Спецвыпуск**  
«Сахарный диабет»



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

Свежие выпуски и архив журнала



# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11–13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –  
междисциплинарная площадка для общения  
медицинского сообщества

**8000 СЛУШАТЕЛЕЙ**

**БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ**  
российских и иностранных

**БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –**  
ведущих российских и зарубежных производителей  
и поставщиков лабораторного оборудования и расходных  
материалов

**50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

## КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»
- «Клиническая и санитарная микробиология»
- «Бактериофаги для дезинфекции»
- «Клиническая цитология»
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

## ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

## II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

## III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

## ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

## ДЕНЬ КИТАЯ:

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом  
организации лабораторного обследования» и культурная  
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха»

## ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

**ГАЛЕРЕЯ ART LAB** – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)

**ФОТОВЫСТАВКА** по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,  
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи

**МУЗЫКА И ИСКУССТВО** – «Джаз в городе»

**КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»**



**ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА**

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53

[congress@fedlab.ru](mailto:congress@fedlab.ru)

[www.congress.fedlab.ru](http://www.congress.fedlab.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 9/2017.  
Эндокринология.  
Спецвыпуск «Сахарный диабет»

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.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. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления «Эндокринология»**

А.М. МКРТУМЯН

**Редакционный совет направления «Эндокринология»**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

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

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. 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 17 500 экз.

Выходит 8 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 Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Н.А. ПЕТУНИНА: «Время почестей еще не настало.  
Мы продолжаем активно развиваться, мы в дороге, мы в пути...» 4

## Клиническая эффективность

С.В. ПОДАЧИНА  
Гликлазид МВ: контроль диабета и его осложнений 8

## Лекции для врачей

В.А. ГОЛОВАЧЕВА, В.А. ПАРФЕНОВ  
Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия  
и междисциплинарный подход 14

Н.А. ЧЕРНИКОВА  
Современные возможности управления гликемией у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа 22

## Медицинский форум

Гликемический контроль – спринт или марафон? 26

Изменяя парадигмы лечения сахарного диабета 2 типа:  
от исследований к реальной клинической практике 36

Как снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа?  
Выбор терапевтической тактики 46

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

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, V.P. SMETNIK,

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

- Professor N.A. PETUNINA: 'A Time of Honors Has not Come Yet.  
We Continue to Actively Develop, We Are on the Road, We Are on the Way...' 4

## Clinical Efficacy

- S.V. PODACHINA  
Gliclazide MV: a Control over Diabetes and Its Complications 8

## Clinical Lectures

- V.A. GOLOVACHYOVA, V.A. PARFYONOV  
Diabetic Polyneuropathy: Optimal Pharmacotherapy  
and Interdisciplinary Approach 14

- N.A. CHERNIKOVA  
Current Opportunities for Management of Glycemia in Patients  
with Type 2 Diabetes Mellitus 22

## Medical Forum

- Glycemic Control – Sprint or Marathon? 26

- By Changing Paradigms for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus:  
from Research to a Real Time Clinical Practice 36

- How to Lower a Risk of Developing Complications in Patients  
with Type 2 Diabetes Mellitus? A Choice of Therapeutic Tactics 46

• **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**

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



# Профессор Н.А. ПЕТУНИНА: «Время почестей еще не настало. Мы продолжаем активно развиваться, мы в дороге, мы в пути...»

*25-летие кафедры эндокринологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова – совсем молодой юбилей по сравнению с более чем 250-летней историей знаменитого университета. Тем не менее за этот срок коллектив кафедры внес свою лепту в развитие эндокринологической службы Москвы в частности и страны в целом. О прошлом, настоящем и будущем кафедры беседуем с ее заведующей, д.м.н., профессором Ниной Александровной ПЕТУНИНОЙ.*



– Вот уже четверть века деятельность кафедры напрямую связана с последипломной подготовкой врачей-эндокринологов и врачей других специальностей. Прежде чем затронуть тему современной жизни кафедры, хотелось бы со-

**вершить небольшой экскурс в ее прошлое – с чего все начиналось?**

– Все началось в 1991 г., когда на факультете последипломного образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова при поддержке и активном участии академика И.И. Дедова, в то время возглавившего Научно-исследовательский институт эндокринологии и химии гормонов, была открыта кафедра эндокринологии. Заведовал ею до 2009 г. профессор М.И. Балаболкин, до этого возглавлявший кафедру эндокринологии Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко. Вместе с ним в Первый мед перешла и часть сотрудников кафедры – доценты З.И. Левитская и А.М. Мкртумян, ассистенты Л.В. Недосугова и я, Н.А. Петунина. Таким образом, на вновь открывшуюся кафедру эндокринологии мы пришли уже сплоченным коллективом.

Это время было переломным в развитии отечественной эндокринологии, для осуществления новых стратегических задач требовались высококвалифицированные кадры. Именно последипломное образование стало основным направлением учебно-

методической работы кафедры. Нам было непросто. Нужно было создавать учебно-методическую базу, привлекать к сотрудничеству врачей в условиях совместной работы на уровне дополнительного профессионального образования с очень известным в стране, авторитетным коллективом кафедры эндокринологии Российской медицинской академии последипломного образования, возглавляемой профессором А.С. Аметовым. В итоге все сложилось хорошо. Мы сконцентрировали свои усилия на последипломном образовании врачей-эндокринологов Москвы и Московской области. В ходе программ дополнительного профессионального образования ежегодно свою квалификацию повышали до 200–300 врачей. Реализуя концепцию последипломного образования, со временем кафедре удалось завоевать уважение среди специалистов.

Параллельно нам приходилось решать и клинические задачи. Результат – открытие в городской клинической больнице (ГКБ) № 67 (ныне больнице им. Л.А. Ворохобова) второго эндокринологического отделения на 60 коек для оказания высококвалифицированной



## Актуальное интервью

помощи. Первым руководителем отделения стала ученица профессора М.И. Балаболкина, доцент кафедры Э.Р. Хасанова. При совместном участии коллектива больницы и кафедры были открыты школа по обучению больных диабетом, кабинет диабетической стопы.

Особое внимание уделялось подготовке врачей-реаниматологов клинической базы. Первым ответственным за это направление стал доцент кафедры (в ту пору) А.М. Мкртумян.

Обучение врачей-эндокринологов и терапевтов, врачей-реаниматологов на кафедре и пациентов в школе обучения больных диабетом способствовало снижению частоты случаев диабетической комы и летальных исходов при ее развитии.

Сотрудники кафедры активно занимались и научной деятельностью. Готовили новые научные кадры. Из профессорско-преподавательского состава выросли нынешние заведующие кафедрами эндокринологии ведущих вузов России – профессор И.Ю. Демидова, профессор А.М. Мкртумян, профессор Н.А. Петунина. Доктор медицинских наук Л.В. Недосугова, придя на кафедру врачом-лаборантом и пройдя все этапы роста, в настоящее время продолжает работать в должности профессора. Воспитанники кафедры – кандидаты и доктора медицинских наук – в настоящее время возглавляют ведущие эндокринологические учреждения во многих регионах России.

В 2009 г. кафедру эндокринологии Института профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова поручили возглавить мне.

**– В чем отличие кафедры, которой Вы руководите, от других эндокринологических кафедр Москвы?**

– Как уже было сказано, к приоритетным направлениям деятельности кафедры помимо учебно-

методической и образовательной относится и научная (изучение патогенеза и совершенствование методов лечения социально значимых эндокринных заболеваний). Этому направлению всегда уделялось большое внимание. Сегодня – особенно. Ректор университета академик П.В. Глыбочко определил новый вектор развития вуза – быть конкурентоспособными на международном уровне, войти в рейтинг топ-5–100.

В связи с этим в вузе ежегодно по шестибалльной системе оценивается работа каждой кафедры. Учитывается, в частности, количество защищенных и подготовленных к защите диссертаций, публикационная активность сотрудников. В свой юбилейный год наша кафедра показала неплохой результат – из шести возможных мы набрали три балла, что соответствует уровню чуть выше среднего. Мы этим гордимся, но понимаем, что необходимо много работать, развиваться дальше.

За последние пять лет нашими сотрудниками написаны и опубликованы 67 научных статей в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией, 15 статей – в журналах с показателем цитируемости (Scopus и Web of Science). В 2013 г. наши молодые ученые получили грант Российского фонда фундаментальных исследований, а наш электронный учебник «Избранные лекции по клинической тиреологии» стал дипломантом конкурса «Золотой корифей» среди научной литературы. Сотрудниками кафедры защищено десять диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и три докторские диссертации.

Мы готовим кадры и для нашей клинической базы, которая в настоящее время представлена не только двумя эндокринологическими отделениями ГКБ № 67, но и эндокринологическим отделением Центральной клинической больницы Министерства внутренних дел. Наши воспитанники, бывшие ординаторы, такие как Е.С. Самбунова и Н.В. Бревнова, заведуют эндокринологическими

отделениями, а С.Г. Ведяшкина является заместителем главного врача ГКБ № 67. У нас одна школа, есть общее представление о тактике ведения пациентов. Это очень помогает в совместной работе.

Таким образом, каждый сотрудник, работающий в нашем коллективе, практически взращен со студенческой скамьи.

Все вышесказанное и определяет нашу индивидуальность и, возможно, отличие от других эндокринологических кафедр.

**– Какие научные направления являются сегодня объектами пристального внимания сотрудников кафедры?**

– Дополнительное профессиональное образование на кафедре включает и подготовку научных кадров высшей квалификации. Сейчас у нас проходят обучение девять аспирантов, которые выполняют диссертационные работы по девяти темам. Среди наиболее интересных – уточнение патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе, в частности роли гормонов жировой ткани, совершенствование методов диагностики синдрома узлового зоба в соответствии с новыми рекомендациями на основе внедряемых в практику ультразвуковой (Thirads) и цитологической (Bethesda) классификаций. Подготовлена и представлена к защите работа по оценке метаболически здорового и нездорового ожирения. Еще в трех научных работах акцент делается на диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии. Ранее по этой теме уже была защищена кандидатская диссертация, научные разработки внедрены в клиническую практику.

**– Принимают ли сотрудники кафедры участие в международных и отечественных клинических исследованиях лекарственных средств?**

– Практически с момента основания кафедры ее сотрудники участвуют в клинических иссле-

Эндокринология



дованиях препаратов. Результаты многих исследований уже нашли применение в повседневной клинической практике.

В последние годы сотрудники кафедры принимали участие в многоцентровом исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности нового аналога инсулина сверхдлительного действия деглудека, исследованиях фаз II и III по оценке эффективности и безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), комбинации инсулина с агонистом ГПП-1 в лечении больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, в исследовании фазы II эффективности иммунотерапии СД 1 типа и многих других. В настоящее время у нас проводятся международные многоцентровые доклинические и клинические исследования препаратов по девяти протоколам.

**– Подход в подготовке кадров сегодня меняется. Так, активно внедряется в жизнь система непрерывного образования. Оправданна ли она? Что делает в этом направлении ваша кафедра?**

– С учетом современных реалий внедряемая в стране система непрерывного медицинского образования вполне себя оправдывает. В рамках подготовки к внедрению этой системы мы работаем последние пять лет.

Сегодня на нашей кафедре можно пройти обучение и по традиционной форме (сертификационные циклы до 2021 г.) с отработкой навыков в симуляционном центре вуза, и дистанционно: мы проводим очно-заочные циклы, используя современные методы дистанционного обучения, выпускаем электронные учебники.

Подготовлены 36-часовые программы по различным разделам эндокринологии (непрерывное медицинское образование). Темы доступны для выбора врачей на портале Минздрава России.

На едином образовательном электронном портале Сеченовского университета кафедрой создан раздел для заочной самоподготовки слушателей, в котором представлены современные рекомендации, лекции, тесты для самоконтроля. Врачи очень высоко оценили его.

**– Сегодня меняется и стратегия ведения больных. О каких новых терапевтических подходах и возможностях в лечении диабета и заболеваний щитовидной железы необходимо знать современным врачам?**

– За последние годы в диабетологии наблюдается настоящая революция в области фармакотерапии сахарного диабета, прежде всего 2 типа. Здесь я бы выделила два момента. Во-первых, актуальным отстает внедрение стратегий, основанных на обучении больных и постановке определенных и более жестких целей лечения для молодых пациентов и использование персонализированного подхода в выборе целей лечения пожилых. Способы достижения целей терапии также должны быть персонализированы.

Во-вторых, в настоящее время описано уже 11 звеньев патогенеза диабета. Во многом именно поэтому наиболее оправданным способом достижения цели лечения считается раннее назначение комбинированной терапии. Учитывая, что в арсенале врачей сегодня уже восемь-девять классов сахароснижающих препаратов, выбрать наиболее оптимальные с позиции патофизиологии заболевания комбинации не составляет сложностей. Например, комбинацию метформина с препаратами инкретинового ряда или ингибитором SGLT-2.

Трудно корректируемым нарушением, связанным с развитием СД 2 типа, считается ожирение. Поэтому сегодня разработка новых сахароснижающих средств ведется во многом с акцентом на решении и этой проблемы. При изучении инкретинового дефекта у больных СД 2 типа были выявлены существенные нарушения секреции ГПП-1,

что явилось предпосылкой создания агонистов рецептора ГПП-1, оказывающих положительное влияние и на углеводный обмен, и на массу тела. Дальнейшие исследования в области инкретиновой терапии позволили получить аналог оксинтомодулина – нового пептида, являющегося агонистом не только ГПП-1-рецептора, но и рецептора глюкагона, что может быть использовано для предупреждения или лечения ожирения и гипергликемии. Кроме того, уже продемонстрирована его большая эффективность по сравнению с существующими агонистами ГПП-1-рецептора у экспериментальных животных.

Выявлена также способность белой жировой ткани трансформироваться в бурую (бежевую) под влиянием таких физиологических стимулов, как холод, физическая нагрузка. Бурая жировая ткань метаболически более активна, она содержит много митохондрий, где есть особый белок – UCP-1 (разъединяющий белок термогенин), который мгновенно превращает жирные кислоты в тепло, минуя фазу синтеза АТФ. Активация бурой и бежевой жировой ткани представляет собой потенциально новую терапевтическую мишень. Разрабатываются мощные селективные агонисты бета-3-адренорецепторов, которые активируют бежевые и бурые жировые клетки и повышают экспрессию разъединяющего белка у экспериментальных животных. Воздействуя на эти процессы, можно добиться снижения массы тела и, следовательно, улучшения чувствительности к инсулину и лечения ожирения и диабета в целом. Развивается и регенеративная медицина. Известно, что у больных СД 2 типа увеличивается количество альфа-клеток и уменьшается количество бета-клеток. Гипергликемия обратимо снижает секреторную функцию бета-клеток, значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секреции инсулина. Новейшие научные данные свидетельствуют о возмож-



## Актуальное интервью

ном перепрограммировании одного типа клеток в другой, например альфа-клетки в бета-клетку или клетку, секретирующую ГПП-1.

– Звучит довольно фантастично...

– Однако такие научные разработки в будущем смогут принципиально изменить возможности и результаты лечения.

Много позитивных перемен наблюдается и в области тиреодологии. Раньше операция при так называемых опухолях неопределенной степени злокачественности была также способом уточнения диагноза и исключения рака щитовидной железы. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики позволяет стратифицировать риск на предоперационном этапе и провести дифференцированное по объему хирургическое лечение.

Долгие годы терапевтические подходы при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы являются

симптоматическими и в силу этого недостаточно неэффективными. Для лечения болезни Грейвса используется терапия радиоактивным йодом, тиреостатическими препаратами и оперативное вмешательство. В настоящее время ведутся разработки патогенетической терапии аутоиммунного тиреотоксикоза, направленной на блокаду активности рецептора тиреотропного гормона. Перспективы лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, на мой взгляд, во многом связаны с разработкой таргетных препаратов.

– Позади 25 лет работы кафедры на благо отечественной эндокринологии. Какие направления ее деятельности можно отнести к наиболее приоритетным на современном этапе?

– Так совпало, что эта дата стала определенным рубежом в нашей привычной образовательной деятельности. 1 марта текущего года

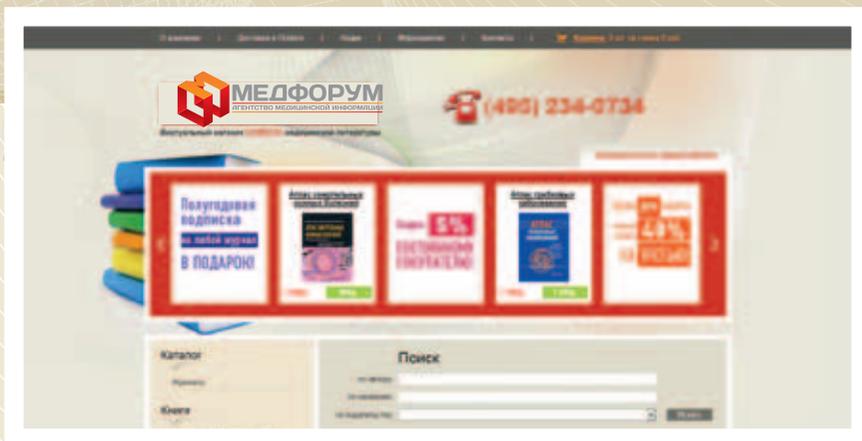
подписан приказ ректора университета о том, что учебно-методическая и образовательная работа нашей кафедры будет включать два направления – обучение студентов и обучение врачей. Это связано с более оптимальным использованием кадров в связи с изменениями системы дополнительного профессионального образования и внедрением системы непрерывного образования, в которой большой акцент делается на самоподготовке специалистов.

Так что для нас время почестей не настало, мы продолжаем активно развиваться, мы еще в пути.

Нашей кафедре необходимо доказывать право на существование в стенах университета, стратегической целью которого является укрепление своего интеллектуального лидерства в российской системе здравоохранения и создание инновационного исследовательского центра мирового уровня. И в этом кроется залог постоянного совершенствования и движения вперед. 🌐

## 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!**



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

# Гликлазид МВ: контроль диабета и его осложнений

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

*За последние годы претерпела значительные изменения стратегия лечения сахарного диабета 2 типа. В клиническую практику активно внедряются препараты с качественно новыми механизмами действия. Как следствие, появилась возможность выбора не только наиболее оптимального сахароснижающего средства, но и рациональной схемы терапии для конкретного больного.*

*Сегодня при назначении препарата учитывается не только его эффективность в отношении коррекции гликемии, но и профиль сердечно-сосудистой безопасности. Среди производных сульфонилмочевины особое место занимает Диабетон МВ в силу своего кардио- и нефропротективного действия.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, гликлазид

Сахарный диабет (СД) 2 типа – гетерогенное заболевание с множеством патогенетических механизмов, которые посредством хронической гипергликемии приводят к необратимым поражениям всех органов и систем. В частности, на регуляцию углеводного обмена оказывают влияние секреторная активность бета-клеток, рецепторная чувствительность периферических тканей, продукция глюкозы печенью, секреция глюкагона [1]. Основными причинами развития СД 2 типа считаются малоподвижный образ жизни и высокока-

лорийное питание. Эти факторы неизменно приводят к развитию ожирения и усилению инсулинорезистентности (ИР).

Нельзя забывать и о вкладе генетических факторов. Результаты исследований показывают, что это сложная комбинация генов. Их сочетанная реализация при наличии соответствующих внешних факторов приводит к развитию заболевания.

Факторами риска развития СД 2 типа признаны пожилой возраст, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гестационный диабет в анамнезе и др.

Инсулинорезистентность тканей, прежде всего печени, обуславливает повышение синтеза и секреции инсулина бета-клетками [1, 2]. Неспособность бета-клеток преодолеть постепенно нарастающую ИР приводит к манифестации заболевания.

Изменение секреции инсулина бета-клеткой на фоне прогрессирующей ИР связано с генетическими и метаболическими факторами, такими как избыточное количество свободных жирных кислот в крови, глюкозотоксичность, повышенная активность глюкагона, окислительный стресс [3].

В 1995 г. опубликованы результаты шестилетнего проспективного клинического исследования сахарного диабета UKPDS, главной целью которого было предотвратить развитие или уменьшить выраженность осложнений заболевания, достичь удовлетворительного контроля гликемии. В ходе работы получены данные, которые существенно повлияли на понимание патофизиологии СД 2 типа. Так, изучение функциональной активности бета-клеток показало снижение секреции инсулина на момент постановки диагноза, а также на фоне проводимой терапии, что требовало ее интенсификации. Ключевым патогенетическим механизмом



признано нарушение секреции инсулина бета-клеткой [4].

Лечение СД 2 типа предполагает выполнение комплекса мероприятий, направленных на достижение компенсации углеводного обмена: соблюдение низкокалорийной диеты, дозированные физические нагрузки, обучение и самоконтроль и, наконец, прием сахароснижающих препаратов [5, 6].

При этом лекарственное средство должно выбираться с учетом возможности его влияния на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, развитие гипогликемических состояний [6].

Традиционно для лечения пациентов с СД 2 типа используются производные сульфонилмочевины. В данную группу препаратов входят глибенкламид, глипизид, гликлазид, глимепирид и гликвидон.

Препараты производных сульфонилмочевины имеют достаточно большую доказательную базу в отношении эффективности при использовании как в моно-, так и в комбинированной терапии. В частности, монотерапия препаратами данной группы способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 1,5% [3].

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (2017 г.) рекомендуется использовать производные суль-

фонилмочевины (за исключением глибенкламида) при непереносимости метформина, а также на всех этапах лечения в составе рациональных комбинаций.

Однако нельзя забывать, что терапия производными сульфонилмочевины ассоциируется с более высоким риском развития гипогликемических состояний по сравнению с терапией другими пероральными сахароснижающими препаратами [7]. Не исключают также возможность их влияния на функциональную активность и массу бета-клеток [8], риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса посредством взаимодействия со специфическими белками-рецепторами SUR на цитоплазматических мембранах. После взаимодействия препарата с рецептором АТФ-зависимые калиевые каналы закрываются, отток калия из клетки снижается, приток кальция усиливается. Повышенный уровень кальция приводит к экзоцитозу инсулина из секреторных гранул. SUR-рецепторы присутствуют и на других клетках организма, в том числе на кардиомиоцитах [9, 10]. Нарушение метаболизма калия в кардиомиоцитах может привести к нежелательным последствиям при назначении указанных препаратов.

В ходе дальнейшего изучения SUR-рецепторов калиевых каналов были выявлены два подтипа: SUR1- и SUR2-рецепторы – в зависимости от способности связывать сульфонильный фрагмент лиганда или же бензамидную группу. В клетках сердечной мышцы представлены SUR2-рецепторы [11].

Глибенкламид и глимепирид обладают примерно одинаковой способностью связываться с SUR1- и SUR2-рецепторами. Более избирательно с SUR1-рецепторами (бета-клетки) взаимодействует гликлазид. Его сродство с SUR1-рецепторами превышает сродство с SUR2-рецепторами в 16 000 раз [12]. Гликлазид не имеет в своей химической структуре бензамидного фрагмента и связывается только с сульфонильным компонентом клетки. Именно этим объясняется высокая селективность действия гликлазида на бета-клетки [3, 13].

Эффективность и безопасность гликлазида были доказаны в крупном исследовании ADVANCE (Диабетон МВ, «Лаборатории Сервье», Франция). Оно было посвящено изучению влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа интенсивных режимов сахароснижающей терапии, а также гипотензивной терапии (препарат Нолипрел – фиксированная комбинация периндоприла и индапамида). В исследовании приняло участие 11 140 больных СД 2 типа из 20 разных стран, в том числе из России. Продолжительность наблюдения составила пять лет. Длительность заболевания – в среднем более восьми лет. У всех пациентов фиксировали факторы высокого сердечно-сосудистого риска.

Участников рандомизировали на две группы: стандартного (HbA1c – 7,5–8%) и интенсивного (HbA1c < 6,5%) лечения.

В группе интенсивного лечения (терапия основывалась на применении Диабетона МВ) уровень HbA1c снижался постепенно – в среднем до 6,5%. До-

Глибенкламид и глимепирид обладают примерно одинаковой способностью связываться с SUR1- и SUR2-рецепторами. Более избирательно с SUR1-рецепторами (бета-клетки) взаимодействует гликлазид. Его сродство с SUR1-рецепторами превышает сродство с SUR2-рецепторами в 16 000 раз. Гликлазид не имеет в своей химической структуре бензамидного фрагмента и связывается только с сульфонильным компонентом клетки. Именно этим объясняется высокая селективность действия гликлазида на бета-клетки

Эндокринология



зу гликлазида МВ титровали под контролем гликемии, и к концу исследования более 70% больных принимали 120 мг/сут. При этом достигнутые через год лечения показатели удерживались в течение пяти лет. У пациентов в группе стандартного лечения уровень HbA1c в среднем снизился до 7,3%. Различия между группами – 0,67% ( $p < 0,0001$ ) [14].

Исследование ADVANCE также продемонстрировало, что длительное применение гликлазида МВ улучшает отдаленные исходы заболевания. Так, риск развития микро- и макрососудистых осложнений снизился на 10% ( $p < 0,013$ ), нефропатии – на 21% ( $p < 0,006$ ), макроальбинурии – на 30% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, уменьшился риск сердечно-сосудистой смерти на 12% ( $p < 0,12$ ) и общей – на 7% ( $p < 0,28$ ) [15].

В химической структуре гликлазида МВ присутствует азобикарбонильная группа. Это объясняет его антиоксидантный и вазопротективный эффекты, не зависящие от сахароснижающего эффекта [11, 16]. Гликлазид МВ воздействует на патогенетические механизмы сосудистых осложнений: уменьшает выраженность окислительного стресса и агрегацию тромбоцитов. В терапевтических концентрациях гликлазид МВ увеличивает время между воздействием прооксидантов на липопротеины низкой плотности и началом окисления, то есть препятствует окислению липидов. Ангиопротективные механизмы у других препаратов этой группы не наблюдаются [15, 17].

Указанные свойства имеют большое значение для больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших сердечно-сосудистое событие, а также с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В 2010 г. было принято решение провести наблюдательное исследование ADVANCE-ON. Количество больных – 8494. Исследователи оценивали сердечно-сосудистые события у больных,

В химической структуре гликлазида МВ присутствует азобикарбонильная группа. Это объясняет его антиоксидантный и вазопротективный эффекты, не зависящие от сахароснижающего эффекта.

Гликлазид МВ воздействует на патогенетические механизмы сосудистых осложнений:

уменьшает выраженность окислительного стресса и агрегацию тромбоцитов

получавших сахароснижающую терапию на основе гликлазида МВ (Диабетона МВ), в течение пяти лет после окончания исследования ADVANCE. Установлено, что Диабетон МВ обладает высоким профилем сердечно-сосудистой безопасности и нефропротективным действием у пациентов, в течение десяти лет получавших такую терапию. Частота достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (диализ или трансплантация почки) у них оказалась на 46% ниже, чем в группе контроля [14].

Результаты ADVANCE-ON свидетельствуют, что интенсивный контроль гликемии на основе гликлазида МВ (Диабетон МВ) в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает частоту смертей от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения [7].

Исследование STENO-2 (более 13 лет наблюдения) показало, что интенсивная терапия на основе Диабетона МВ не только обеспечивает жесткий контроль гликемии, но и достоверно (на 59%) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом риск смерти от всех причин снижается на 46%, от сердечно-сосудистых событий – на 57% [18]. Исследование DIAMOND, в котором участвовало 394 пациента с СД 2 типа, находившихся до его начала на диетотерапии или терапии одним сахароснижающим препаратом: метформином, глитазоном, ингибитором

дипептидилпептидазы 4, акарбозой, глинидом или производным сульфанилмочевин, кроме гликлазида МВ, были переведены в соответствии с протоколом исследования на лечение гликлазидом МВ (Диабетон МВ) с продолжением или отменой предшествующей терапии (если ранее пациент принимал препарат из группы секретогогов). Через шесть месяцев лечения Диабетон МВ целевой уровень HbA1c  $< 7\%$  достигнут у 64,7% участников. Применение Диабетона МВ сопровождалось снижением количества пациентов как с микроальбинурией (с 29,19 до 22,59%), так и с протеинурией (с 5,08 до 3,30%).

Об оптимальной эффективности и безопасности свидетельствовала и низкая частота эпизодов гипогликемии при значимом снижении уровня HbA1c (на 1,6%) и небольшом снижении массы тела [19].

Таким образом, последние достижения в диабетологии свидетельствуют о необходимости определения конкретного механизма развития заболевания у каждого пациента и выработки стратегии лечения на основе этого и других факторов.

В свою очередь появившиеся сегодня в арсенале врачей препараты могут способствовать выбору наиболее эффективных и безопасных схем лечения. Один из таких препаратов – Диабетон МВ. Результаты клинических исследований продемонстрировали,

эндокринология

## 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**



На правах рекламы

#### 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 гиповидарная 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.  
<sup>2</sup> ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572.



что гликлазид МВ (Диабетон МВ) может рассматриваться не только как эффективный и безопасный сахароснижающий препарат, но и

как препарат для профилактики развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Он также препятствует развитию

и прогрессированию нефропатии. Все вышесказанное обуславливает его востребованность в клинической практике. ☺

## Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й вып. М.: Информполиграф, 2015.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский медицинский журнал*. 2001. Т. 9. № 2. С. 56–60.
6. Суницов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2012. № 1. С. 6–10.
7. 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.
8. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
9. Terzic A., Jahangir A., Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: regulation by intracellular nucleotides and K<sup>+</sup> channel-opening drugs // *Am. J. Physiol*. 1995. Vol. 269. № 3. Pt. 1. P. 525–545.
10. Billman G.E. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy // *Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 120. № 1. P. 54–70.
11. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2004. Vol. 18. № 2. P. 113–119.
12. Inoue H., Ferrer J., Welling C.M. et al. Sequence variants in the sulphonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 6. P. 825–831.
13. Кондратьева Л.В., Исакова М.Р. Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды // *Русский медицинский журнал*. 2007. № 22. С. 1630–1635.
14. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes // *Kidney Int*. 2013. Vol. 83. № 3. P. 517–523.
15. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
16. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. № 11. P. 1906–1913.
17. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 164–176.
18. Oellgaard J., Gæde P., Rossing P. et al. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits // *Kidney Int*. 2017. Vol. 91. № 4. P. 982–988.
19. Шестакова М.В., Вукулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // *Сахарный диабет*. 2011. № 3. С. 90–96.

## Gliclazide MV: a Control over Diabetes and Its Complications

S.V. Podachina

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

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

*Over the last years, a strategy for treating type 2 diabetes mellitus has undergone substantial modifications. Drugs exhibiting qualitatively novel mode of action are extensively introduced into clinical practice. As a consequence, an opportunity for choosing not only more optimal sugar-lowering agent, but also rational individualized therapeutic regimen has emerged.*

*Today, efficacy of glycemia correction as well as cardiovascular safety profile are considered while administering therapy. Among sulphonylurea derivatives, special place is held by Diabetes MW due to its cardio- and neuroprotective effects.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sulphonylurea derivatives, Gliclazide



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»  
XXIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



## «Pancreas 2017. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы»

Москва, гостиница «Холидей Инн Сокольники», 8 июня 2017 г.

*Уважаемые коллеги!*

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко – сертифицированным Центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии – приглашают вас 8 июня 2017 г. принять участие в работе очередной XXIII Всероссийской научно-практической монотематической конференции с международным участием **«Pancreas 2017. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы»**.

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

Посетив ее, вы сможете:

- прослушать лекцию в рамках мастер-класса, посвященную проблеме генетических, врожденных и наследственных заболеваний поджелудочной железы, которую прочитает академик РАН В.Т. Ивашкин;
- узнать о последних мировых достижениях в изучении этиологии, патогенеза, а также лечении разных, в том числе сложно диагностируемых, форм панкреатита, подробно рассмотреть проблемы аутоиммунного и алкогольного панкреатита, ранних стадий хронического панкреатита;
- детально обсудить вопросы применения на практике национальных и международных стандартов и методических рекомендаций по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы, в том числе методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации;
- ознакомиться с оптимальной тактикой обследования и выбора метода лечения заболеваний поджелудочной железы с использованием эндоскопического ультразвукового исследования;
- обсудить вопросы взаимодействия хирургов и терапевтов при ведении больных с острым панкреатитом;
- изучить клиническую фармакологию болезней поджелудочной железы.

Особое место займет симпозиум **«Школа клинического диагноза академика В.Т. Ивашкина»**, посвященный чрезвычайно познавательным клиническим демонстрациям больных с патологией поджелудочной железы, и не только!

**Участие в конференции свободное**



# Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход

В.А. Головачева, В.А. Парфенов

Адрес для переписки: Вероника Головачева, [хохо.veronicka@gmail.com](mailto:хохо.veronicka@gmail.com)

*Диабетическая дистальная симметричная сенсорномоторная полиневропатия (ДСПН) – самая распространенная форма поражения периферической нервной системы при сахарном диабете (СД). В основе ее развития лежит нарушение метаболизма и микроциркуляции. Ранняя диагностика и оптимальная программа лечения ДСПН позволяют снизить частоту инвалидизации, улучшить качество жизни пациентов и увеличить ее продолжительность. Основные принципы успешного ведения пациентов с СД и диабетической полиневропатией (ДПН) – достижение оптимального уровня глюкозы в крови, проведение образовательных программ, изменение образа жизни (диета, поддержание или достижение нормальной массы тела, лечебная гимнастика, поддержание повседневной активности), назначение фармакотерапии ДПН (как патогенетической, так и симптоматической) и, при наличии показаний, когнитивно-поведенческая терапия. В симптоматическом лечении невропатической боли при ДПН достигнуты значимые успехи, однако оно не замедляет повреждение периферических нервов. Поиск патогенетической фармакотерапии, эффективно воздействующей на невропатические симптомы, продолжается. В России в качестве патогенетической терапии ДПН применяются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Берлитион – препарат АЛК, широко применяемый в российской клинической практике. Эффективность и безопасность АЛК, в частности препарата Берлитион, подтверждена результатами ряда клинических исследований.*

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, лечение, междисциплинарный подход, альфа-липоевая кислота, Берлитион, поведенческая терапия, когнитивно-поведенческая терапия

Согласно результатам инструментальных исследований до 95% пациентов с сахарным диабетом (СД) имеют поражение периферической нервной системы [1, 2]. Невропатии, развивающиеся вследствие СД, различаются клини-

ческой картиной и патогенезом [1]. В связи с этим выделяют генерализованные, фокальные и мультифокальные формы диабетической невропатии [1, 3]. В свою очередь первую форму принято подразделять на типичную и атипичную

диабетическую полиневропатию (ДПН) [4]. К типичной ДПН относится диабетическая дистальная симметричная сенсорномоторная полиневропатия (ДСПН). На ее долю приходится приблизительно 50% случаев ДПН [4, 5]. Основу патогенеза ДСПН составляют нарушения метаболизма и микроциркуляции. Атипичные ДПН – острая болевая невропатия Элленберга, острая болевая невропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена [4]. Предполагают, что в основе ее развития лежат другие, в том числе димимунные, патогенетические механизмы [6].

В статье рассматриваются диагностика и лечение самой распространенной и наиболее изученной формы ДПН – диабетической дистальной симметричной сенсорномоторной полиневропатии.

## Диагностика

Скрининговое обследование на наличие ДСПН рекомендуется проводить всем пациентам с СД: сразу после постановки диагноза СД 2 типа, через пять лет после постановки диагноза СД 1 типа, далее – ежегодно [5]. Оно предполагает проведение тестов, оценивающих поверхностную и глубокую чувствительность: исследование болевой чувствительности (с помощью неврологической иглы), температурной (с помощью тиотерма или пробирок с холодной и теплой водой), вибрационной (с помощью камертона в 128 Гц), тактильной (используются 10 г монофиламен-



та), коленных и ахилловых рефлексов [3].

Выявление симметричных чувствительных нарушений в ногах по результатам более чем одного теста у пациента с длительно текущим СД в 87% случаев свидетельствует о наличии ДСПН [3, 5].

Определение клинического фенотипа полиневропатии – основополагающий этап диагностики. Для ДСПН характерны симметричные нарушения поверхностной чувствительности в ногах, начинающиеся со стоп: онемение, парестезии, боль, жжение. При прогрессировании ДСПН может отмечаться нарушение чувствительности в кистях. Вследствие повреждения волокон глубокой чувствительности снижаются или исчезают ахилловы, при прогрессировании процесса – и коленные рефлексы [5]. Нарушение проприоцептивной чувствительности в ногах может приводить к ощущению неустойчивости при ходьбе, что также рассматривается как признак ДСПН [5, 7]. Мышечная слабость и гипотрофия мышц при ДСПН минимальны или отсутствуют.

По клиническим симптомам, наблюдаемым при осмотре пациентов, может быть рассчитан невропатический индекс [8]. В практической деятельности и клинических исследованиях для определения данного индекса наиболее часто применяются шкалы TSS (Total Symptom Score – Общая оценка симптомов), NSS (Neuropathy Symptom Score – Оценка симптомов невропатии), NISS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – Оценка невропатии в нижних конечностях) [5, 7]. Невропатический индекс позволяет оценить тяжесть ДПП и динамику симптомов на фоне проводимого лечения. В практической деятельности оценочные шкалы помогают объективизировать результаты осмотра пациентов. Однако все они основаны на субъективной оценке ощущений пациентами и могут быть малочувствительными для оценки минимальных изменений на фоне проводимого лечения.

Диагноз ДСПН может быть поставлен только по результатам

электронейромиографии (ЭНМГ), подтверждающим повреждение чувствительных и в меньшей степени двигательных волокон в дистальных сегментах нервов конечностей [8].

ДПП может дебютировать с поражения тонких волокон, которое не выявляется при ЭНМГ. В этом случае рекомендуется проведение ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования (исследования функции вегетативных волокон), а также количественного сенсорного тестирования (исследование тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [8]. К информативным методам диагностики повреждения и утраты нервных волокон периферическими нервами относятся исследование плотности интрадермальных нервных волокон, корнеальная конфокальная микроскопия [8, 9]. Первый метод – минимально инвазивная процедура, позволяющая количественно и качественно оценить состояние нервных волокон в эпидермисе. Установлено, что изменение интрадермальных нервных волокон коррелирует со структурной патологией аксонов периферических нервов [8]. Корнеальная конфокальная микроскопия позволяет визуализировать нервы роговицы, поврежденные вследствие СД. Степень повреждения и восстановления нервов роговицы коррелирует со степенью повреждения и восстановления периферических нервов [9]. На это указывают результаты клинического исследования, в котором продемонстрировано значимое уменьшение размера волокон роговичного нерва у пациентов с ДСПН по сравнению с пациентами с СД, но без ДСПН, и здоровыми лицами [10].

Показано также, что в 10% случаев у пациентов с СД наблюдаются полиневропатии недиабетической природы – воспалительные, дизиммунные, дистиреоидные, В<sub>12</sub>-дефицитные, наследственные [11]. Диагноз ДПП может быть поставлен после исключения других причин поражения периферических нервов.

## Лечение

В соответствии с современными представлениями о патогенезе и факторах риска развития ДСПН лечение пациентов должно быть комплексным: сочетать лекарственные и нелекарственные методы. Достижение нормогликемии; образовательные программы; изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела и повышение активности пациентов (диета, лечебная гимнастика, повседневная активность), – основополагающие принципы терапии пациентов с СД и ДСПН [3, 5, 12]. В симптоматической фармакотерапии невропатической боли при ДПП достигнуты значительные успехи, однако данная терапия не замедляет процесс повреждения периферических нервов [8, 12]. Патогенетическая фармакотерапия ДСПН на сегодняшний день одна из самых дискуссионных тем неврологической практики. В России среди препаратов, направленных на изменение течения ДСПН, наиболее широко применяются препараты альфалиповой кислоты (АЛК), витаминов группы В, комплексы витаминов и метаболически активных веществ [13, 14].

При психологических проблемах, связанных с трудностями принятия пациентом диагноза СД, развитии психических расстройств (депрессии, тревожного расстройства), нарушений сна и наличии невропатической боли при болевой форме ДСПН целесообразно назначение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

## Оптимальный контроль уровня глюкозы в крови

Основополагающая задача в лечении пациентов с ДПП – достижение показателей гликемии, близких к норме. В настоящее время установлено, что нормализация уровня HbA<sub>1c</sub> должна предшествовать медикаментозной терапии ДПП [5].

Доказано, что поддержание нормального уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 1 типа предупреждает развитие как невропатии,

эндокринология



так и других микрососудистых осложнений – ретинопатии и нефропатии [15]. В отношении пациентов с СД 2 типа и риска развития ДПН выводы неоднозначны [3, 5, 12]. Результаты одних исследований подтверждают гипотезу о том, что контроль гликемии предупреждает развитие ДСПН, других (их большинство) – ее несостоятельность. Однако, по мнению D. Ziegler и соавт., отрицательные результаты исследований связаны с погрешностями их дизайна [16]. Так, в отличие от крупного исследования по контролю СД 1 типа и его осложнений (DCCT) [17] в шести рандомизированных контролируемых исследованиях по контролю СД 2 типа, включенных в последний метаанализ [18], отмечается более ограниченная оценка ДСПН, при этом в дизайне ни одного из них не была поставлена задача оценить влияние жесткого контроля гликемии на риск развития ДСПН [16]. Превосходство жесткого контроля гликемии над обычным было выявлено в проспективном исследовании UKPDS, однако достоверные положительные результаты отмечались только через 15 лет от начала наблюдения за пациентами с СД 2 типа [19]. Недостаточный гликемический контроль, гипергликемия – предикторы возникновения невропатической боли [20]. В то же время для предупреждения развития

и прогрессирования ДСПН только контроля гликемии недостаточно [21].

## Изменение образа жизни

Соблюдение диеты, поддержание или достижение нормальной массы тела, лечебная гимнастика, повседневная активность – основные методы нелекарственного лечения СД, предупреждения развития и прогрессирования его осложнений, в частности ДСПН [12]. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что для предупреждения развития осложнений СД целесообразны контроль липидного профиля, массы тела, значений артериального давления, отказ от курения и употребления алкоголя [12].

## Фармакотерапия боли

Для симптоматической терапии невропатической боли при болевой форме ДПН применяют ряд препаратов, доказавших свою эффективность в многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях и рекомендованных европейскими и американскими клиническими руководствами [3, 22]:

- ✓ антиконвульсанты: прегабалин, габапентин, вальпроат. Роль топирамата продолжает обсуждаться, так как недостаточно данных, подтверждающих его эффективность;

- ✓ антидепрессанты: трициклический антидепрессант – амитриптилин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин и дулоксетин. Применение амитриптилина может быть ограничено в связи с риском развития побочных эффектов, поэтому рекомендуется проводить постепенную титрацию дозы препарата для снижения такового. Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина обсуждается. Согласно результатам ряда исследований пароксетин и циталопрам могут быть эффективны в снижении боли. Флуоксетин не продемонстрировал эффективности в лечении болевой ДПН;

- ✓ опиоиды – трамадол;
- ✓ крем с капсаицином.

## Патогенетическая терапия

Доказано, что одним из ключевых патогенетических механизмов ДПН является оксидативный стресс, приводящий к повреждению эндотелия сосудов и нервных волокон [23]. На сегодняшний день среди всех лекарственных средств, позиционируемых как антиоксиданты, только препараты АЛК имеют доказательную базу клинической эффективности при ДПН [24].

АЛК – липофильный антиоксидант, при введении в организм восстанавливающийся до дигидролипоевой кислоты, которая, в частности, нейтрализует свободные радикалы, супероксиды (рисунки) [6, 25].

Результаты метаанализа клинических исследований подтвердили эффективность АЛК при ДПН в дозе 600 мг/сут в форме внутривенных инфузий в течение трех недель [28]. По итогам совещания экспертов в области лечения ДПН в Торонто в 2009 г., АЛК признана единственным препаратом, который можно отнести к патогенетическим при ДПН [6, 12]. Поэтому обсуждается вопрос внесения АЛК в клинические рекомендации по ведению пациентов с ДПН [26].

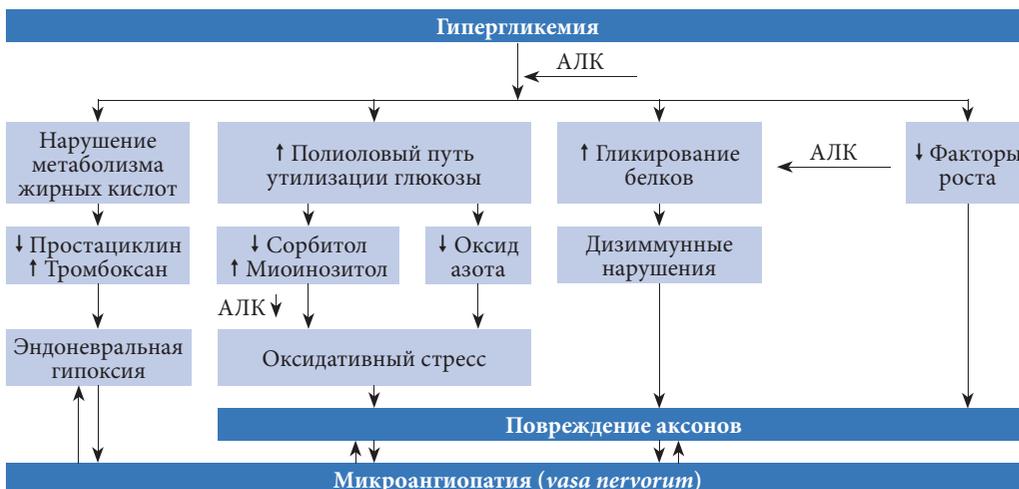


Рисунок. Патогенетическая терапия ДПН препаратами АЛК



Изучение эффективности и безопасности альфа-липовой кислоты в виде внутривенных инфузий

ALADIN – первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности АЛК в лечении ДПН при внутривенном введении, проведенное в Германии. Результаты исследования позволили сделать следующий вывод: АЛК – эффективное и безопасное средство для лечения ДПН. Оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг/сут, так как доза 1200 мг/сут не повышает эффективность лечения, однако увеличивает риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота). Шкала TSS является основным инструментом для оценки эффективности лечения препаратами АЛК [27].

ALADIN II – второе исследование эффективности внутривенного введения АЛК при ДПН, проведенное также в Германии. В ходе него установлено, что через три недели лечения статистически значимо снижаются баллы по шкале NIS-LL, выраженность позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, парестезии) и неврологический дефицит [28].

SYDNEY I – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное в России. Его результаты показали, что на четвертой неделе лечения статистически значимо уменьшается выраженность симптомов ДПН по шкалам TSS и NIS-LL относительно исходных значений.

M.A. Fitzcharles и соавт. подтвердили эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут [29].

NATHAN 2 – крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное на базе 33 диабетологических центров США, Канады и Европы. Результаты исследования также продемонстрировали эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК [23].

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о длительности эффекта терапии и оптимальной

длительности курса внутривенных инфузий препарата [30]. И.А. Строковым и соавт. установлено, что дальнейшее улучшение состояния пациентов наблюдается в течение первого месяца после окончания трехнедельной терапии АЛК, эффект лечения существенно снижается через шесть месяцев [31].

Изучение эффективности альфа-липовой кислоты в форме таблеток

Внутривенное введение препаратов АЛК возможно не у всех пациентов с СД, например из-за плохого состояния вен, местных кожных реакций или отсутствия у пациентов возможности проводить амбулаторный или стационарный курс инфузий. Поэтому особую актуальность приобретают изучение эффективности таблетированной формы АЛК и оценка целесообразности длительной терапии препаратами АЛК с целью профилактики и прогрессирования ДПН.

Согласно результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II, NATHAN I, применение АЛК в форме таблеток ассоциировалось со статистически значимым уменьшением выраженности симптомов ДПН [31]. Оптимальная доза АЛК – 600 мг/сут.

По данным рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования NATHAN I, терапия АЛК в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет предупреждает прогрессирование ДПН и развитие синдрома диабетической стопы [32].

В исследовании DEKAN отмечено положительное влияние АЛК на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца [28].

Эффективность рассматриваемой формы АЛК доказана в ряде зарубежных и российских исследований, однако продолжительность терапевтического эффекта и необходимость длительного приема препарата продолжают обсуждаться [8, 25, 30, 33, 34]. Отмечается необходимость проведения новых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности таблетированных

форм АЛК при ДПН с длительным периодом наблюдения за пациентами [33].

Берлитион – препарат альфа-липовой кислоты: эффективность в лечении диабетической полиневропатии

Берлитион выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг). Терапия Берлитионом приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипестезия) симптомов ДПН. Об этом свидетельствуют результаты открытого исследования, включившего 24 пациента с ДПН [35]. Все пациенты получали терапию препаратом АЛК по следующей схеме: в течение трех недель – 600 мг/сут внутривенно капельно, далее в течение месяца – 600 мг/сут перорально. По окончании лечения достоверная клиническая эффективность (по результатам шкалы TSS) отмечалась у 95,5% участников исследования. Наблюдалась тенденция к улучшению вибрационной чувствительности. Побочные эффекты отмечались у одной пациентки – аллергическая кожная сыпь. При сравнении полученных данных с результатами предыдущих исследований авторы сделали вывод, что более длительный курс (до 20 дней) Берлитиона в виде внутривенных капельных инфузий эффективнее короткого курса инфузий (10 дней). Терапия Берлитионом способствует не только уменьшению невропатических симптомов, но и улучшению показателей функции проведения нервных волокон (по результатам стимуляционной ЭНМГ) [36]. Так, в исследовании, включившем 27 пациентов с ДПН, наряду с улучшением показателей по шкалам TSS и NIS-LL у 17 (63%) пациентов наблюдалось повышение скорости проведения по чувствительным и двигательным волокнам, у 6 (22%) – нормализация скорости проведения.

При отсутствии изменений в базисной сахароснижающей терапии через 74 дня от начала применения

эндокринология



Берлитиона отмечено улучшение биохимических показателей крови – глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина. Улучшение проведения по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног на фоне терапии Берлитионом подтверждено и результатами другого отечественного исследования [37]. Оптимальной терапевтической дозой Берлитиона признана доза 600 мг/сут [38]. Рекомендуемая схема лечения Берлитиона: 600 мг/сут внутривенно капельно в течение двух-трех недель, в дальнейшем – 600 мг/сут перорально в течение двух – четырех месяцев [39].

### **Когнитивно-поведенческая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и его осложнениями**

Когнитивно-поведенческая терапия – самый изученный вид психотерапии, который имеет большую доказательную базу эффективности в лечении ряда психических, неврологических, терапевтических заболеваний и широко применяется в клинической практике [40]. Опубликованы результаты свыше 300 контролируемых исследований эффективности КПТ распространенных психических, неврологических и терапевтических расстройств [41]. КПТ рекомендуется для лечения депрессии (уровень рекомендаций А) [42, 43], тревожных расстройств (уровень рекомендаций А) [43], обсессивно-компульсивного расстройства (уровень рекомендаций А) [44], хронического посттравматического стрессового расстройства (уровень рекомендаций А) [45], фибромиалгии (уровень рекомендаций А) [46, 47], хронической неспецифической боли в нижней части спины (уровень рекомендаций А) [48], мигрени (уровень рекомендаций А) [49], головной боли напряжения (уровень рекомендаций С) [21], инсомнии (уровень рекомендаций В) [50, 51] и других заболеваний. В соответствии с результатами крупного статистического исследования, проведенного на базе междисциплинарной клиники лечения боле-

вой ДПН, у двух третей пациентов диагностируются тревожные и/или депрессивные расстройства, 95% пациентов страдают нарушениями сна [12]. Указанные коморбидные расстройства ухудшают течение болевой ДПН, снижают функциональную активность пациентов. Поэтому очевидна практическая значимость применения КПТ у пациентов с болевой ДПН и коморбидными расстройствами.

В соответствии с последними рекомендациями национального руководства США по лечению СД когнитивно-поведенческая терапия считается эффективным поведенческим методом лечения таких пациентов. Она помогает принять болезнь без развития психологических и психических нарушений и следовать рекомендациям врача в отношении изменения образа жизни (уровень рекомендаций А) [52]. С помощью КПТ врач мотивирует пациентов на лечение и поддержание повседневной активности, что улучшает течение заболевания.

Обсуждается эффективность КПТ в лечении невропатической боли при ДСПН. Недавно опубликованы результаты американского пилотного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного J.D. Otis и соавт. [53]. В исследование были включены 20 пациентов с болевой ДСПН. Их разделили на две группы: стандартной терапии ДСПН и комбинированной терапии (стандартная терапия ДСПН и КПТ). Период наблюдения за пациентами составил четыре месяца. По результатам работы авторы сделали вывод о том, что добавление КПТ к стандартной терапии ДСПН повышает эффективность проводимого лечения. Так, у пациентов, получавших комбинированное лечение, в достоверно большей степени уменьшались интенсивность боли и ее влияние на повседневную активность.

В мировой практике разработаны и эффективно применяются междисциплинарные программы лечения пациентов с СД, ДПН, сочетанными болевыми синдромами и эмоциональными расстройствами [3, 4]. Междисциплинарный подход

предполагает назначение фармакотерапии (СД, невропатической боли, сочетанных расстройств), организацию образовательных программ, проведение КПТ, физиотерапии (лечебной гимнастики).

### **Заключение**

Диагностика ДСПН основывается на клиническом фенотипе полиневропатии, результатах неврологического осмотра и данных ЭНМГ. Количественное сенсорное и вегетативное тестирование – чувствительные методы диагностики повреждения тонких чувствительных и вегетативных волокон периферических нервов. Конфокальная микроскопия – специальный чувствительный метод исследования, который позволяет оценивать состояние нервных волокон роговицы и косвенно нервных волокон периферических нервов.

Оптимальная программа лечения пациентов с СД и ДСПН включает образовательные программы, контроль гликемии, изменение образа жизни, диету, достижение и поддержание нормальной массы тела, поддержание физической активности, отказ от курения, назначение фармакотерапии.

При наличии психологических проблем, связанных с постановкой диагноза СД, и возникновении трудностей с соблюдением рекомендаций по изменению образа жизни показана КПТ.

Добавление КПТ к стандартной терапии болевой ДСПН повышает эффективность патогенетического лечения.

Для симптоматической фармакотерапии невропатической боли при ДСПН применяются антидепрессанты, антиконвульсанты, крем с капсаицином и опиоиды. Однако данные препараты не замедляют процесс повреждения периферических волокон. В России в качестве патогенетической терапии широко применяются препараты АЛК. К данным препаратам относится Берлитион. Эффективность и безопасность терапии АЛК, в частности Берлитионом, основана на результатах большого количества клинических исследований. ☼

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



### Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышения внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

**Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®600 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

ООО «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>



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама

RU\_Ber\_07\_2016. Одобрено 7.12.2016.



## Литература

1. *Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. S54–57.
2. *Зиновьева О.Е.* Препараты альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 1. С. 58–62.
3. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
4. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
5. *Kasznicki J.* Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy // *Arch. Med. Sci.* 2014. Vol. 10. № 2. P. 345–354.
6. *Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О.* Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // *Медицинский совет*. 2014. № 5. С. 38–43.
7. *Van Deuren R.W., Sanchez M.M., Ulbrecht J.S., Cavanagh P.R.* The role of muscle spindles in ankle movement perception in human subjects with diabetic neuropathy // *Exp. Brain Res*. 1998. Vol. 120. № 1. P. 1–8.
8. *Ziegler D.* Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. № 2. С. 7–20.
9. *Malik R.A., Kallinikos P., Abbot C.A. et al.* Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. № 5. P. 683–688.
10. *Edwards K., Pritchard N., Vagenas D. et al.* Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study // *Clin. Exp. Optom*. 2012. Vol. 95. № 3. P. 348–354.
11. *Dyck P.J., Kratz J.L., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
12. *Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al.* Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
13. *Строков И.А.* Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета // *Русский медицинский журнал*. 2013. Т. 21. № 30. С. 1535–1539.
14. *Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А.* Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 40–46.
15. *Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al.* Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 2. P. 340–344.
16. *Boulton A.J., Kempner P., Ametov A., Ziegler D.* Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии // *Нервно-мышечные болезни*. 2013. № 3. С. 8–15.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med*. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
18. *Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ*. 2011. Vol. 343. ID d4169.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
20. *Oyibo S.O., Prasad Y.D., Jackson N.J. et al.* The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study // *Diabet Med*. 2002. Vol. 19. № 10. P. 870–873.
21. *Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al.* EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17. № 11. P. 1318–1325.
22. *Bril V., England J., Franklin G.M. et al.* Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
23. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
24. *Строков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С.* Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 29. Эндокринология. № 3. С. 38–46.
25. *Зиновьева О.Е.* Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии // *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8. № 8. С. 120–124.
26. *Han T., Bai J., Liu W. et al.* A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol*. 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
27. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
28. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A.* Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
29. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
30. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
31. *Strokov I.A., Novosadov M.V., Lavrova I.N. et al.* The prolonged clinical effect of tioctic acid in symptomatic distal diabetic



- polyneuropathy. Abst. of the 14<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB. Regensburg, Germany, 2004. P. 195.
32. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 year in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
  33. Suzuki Y., Taniyama M., Muramatsu T. et al. Influence of alcohol and aldehyde dehydrogenase 2 phenotype on peripheral neuropathy of diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 1. ID 249.
  34. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность Тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 5. С. 36–40.
  35. Храмилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет*. 2001. № 4. С. 46–51.
  36. Великий А.В., Николаев О.Г., Солодина Н.И. Клиническая эффективность применения препарата альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // *Международный эндокринологический журнал*. 2007. № 2. С. 82–83.
  37. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 9. С. 647–651.
  38. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 6. № 1. С. 35–41.
  39. Бойко А.Н., Камчатнов П.П. Возможности применения Берлитиона при диабетической полинейропатии // *Справочник поликлинического врача*. 2013. № 10. С. 42–45.
  40. Norcross J.C., Karpiak C.P., Santoro S.O. Clinical psychologists across the years: the division of clinical psychology from 1960 to 2003 // *J. Clin. Psychol.* 2005. Vol. 61. № 12. P. 1467–1483.
  41. Cuijpers P., van Straten A., Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review // *J. Behav. Med.* 2008. Vol. 31. № 2. P. 169–177.
  42. Beck J.S. *Cognitive behavior therapy: basics and beyond*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: The Guilford Press, 2011.
  43. Клиническое руководство по психическим расстройствам / под ред. Д. Барлоу. 3-е изд. СПб.: Питер, 2008.
  44. Gava I., Barbuli C., Aguglia E. et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 2. ID CD005333.
  45. Bisson J.I., Roberts N.P., Andrew M. et al. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 12. ID CD003388.
  46. Bernardy K., Klose P., Busch A.J. et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 9. ID CD009796.
  47. Fitzcharles M.A., Ste-Marie P.A., Goldenberg D.L. et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary // *Pain Res. Manag.* 2013. Vol. 18. № 3. P. 119–126.
  48. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // *Eur. Spine J.* 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–300.
  49. Campbell J.K., Penzien D.B., Wall E.M. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments // [www.aan.com](http://www.aan.com).
  50. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J. Clin. Sleep Med.* 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
  51. Mitchell M.D., Gehrman P., Perlis M., Umscheid C.A. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review // *BMC Fam. Pract.* 2012. Vol. 13. ID 40.
  52. Management of diabetes. A national clinical guideline. U.S. Department of Health & Human Services // [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
  53. Otis J.D., Sanderson K., Hardway C. et al. A randomized controlled pilot study of a cognitive-behavioral therapy approach for painful diabetic peripheral neuropathy // *J. Pain.* 2013. Vol. 14. № 5. P. 475–482.

## Diabetic Polyneuropathy: Optimal Pharmacotherapy and Interdisciplinary Approach

V.A. Golovachyova, V.A. Parfyonov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Veronika Aleksandrovna Golovachyova, [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

*Diabetic distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy (DSPN) is the most common complication of peripheral nervous system in diabetes mellitus (DM) impaired metabolism and microcirculation underlie its development. Early diagnostics and proper treatment program for DSPN allow to decrease disability rate, improve patients' quality of life and increase life expectancy. The major principles of successful management of patients with DM and diabetic polyneuropathy (DPN) rely on reaching optimal blood glucose level, conducting educational programs, changing life style (diet, maintenance or achievement of normal body weight, therapeutic exercises, supporting activities of daily living), administration of therapy for DPN (both pathogenetic and symptomatic therapy) as well as cognitive-behavioral therapy if indicated. Pronounced success was reached in symptomatic treatment of neuropathic pain during DPN, but it does not retard damage of peripheral nerves. A search for pathogenetic pharmacotherapy is continued to efficiently influence on neuropathic symptoms. Drugs containing alpha-lipoic acid are used in Germany and Russia for pathogenetic therapy of DPN, which efficacy and safety was confirmed in a number of clinical studies.*

**Key words:** diabetic polyneuropathy, treatment, interdisciplinary approach, alpha-lipoic acid, behavioral therapy, cognitive-behavioral therapy

Эндокринология



# Современные возможности управления гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Черникова

Адрес для переписки: Наталья Альбертовна Черникова, nachendoc@yandex.ru

*В статье представлен обзор современных рекомендаций по самоконтролю гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стажа и вида сахароснижающей терапии, проанализированы факторы, влияющие на точность определения гликемии у таких больных.*

*Не секрет, что оценка гликемии, частота и точность измерения могут оказывать большое влияние на эффективность проводимой терапии. В течение многих лет активно исследуются ключевые факторы, влияющие на точность определения гликемии. До 40% используемых портативных глюкометров не соответствуют стандарту точности. Огромное количество скрытых ошибок и проблем может возникнуть из-за неправильно определенной гликемии (от переедания до передозировки инсулина с последующими гипер- и гипогликемическими состояниями). Уверенность в адекватно определенном уровне гликемии позволит пациентам грамотно анализировать и корректировать свои показатели и достигать целевых значений.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, самоконтроль, гипо- и гипергликемия, сосудистые осложнения, NATION, глюкометры, факторы, влияющие на точность измерения гликемии

Сегодня в мире насчитывается 415 млн человек с диагнозом «сахарный диабет». При этом на долю больных сахарным диабетом (СД) 2 типа приходится от 85 до 90% [1]. В России СД страдает более 10 млн населения.

Осложнения заболевания приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов, преимущественно вследствие развития сосудистых патологий. Установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

среди больных СД 2 типа составляет 70–80%.

Сахарный диабет 2 типа признан ведущей причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), потери зрения у лиц работоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей (рис. 1) [2].

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимальной коррекции. Достиже-

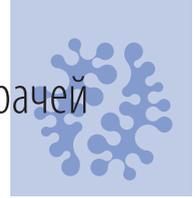
ние целевых метаболических показателей необходимо уже в дебюте СД 2 типа. Первое скрининговое национальное российское исследование NATION [3] показало, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа средний уровень HbA1c составляет 7,9% (рис. 2), что соответствует среднему уровню глюкозы в крови – 9–10 ммоль/л. Как следствие, быстро развиваются и прогрессируют микро- и макрососудистые осложнения.

Однако уровень HbA1c не отражает ежедневных колебаний гликемии, не выявляет бессимптомные гипо- и гипергликемии.

Достижение целевых показателей гликемии в течение суток, своевременная инициация и интенсификация сахароснижающей терапии возможны лишь при тщательном и структурированном самоконтроле глюкозы крови. Частота измерений, план самоконтроля зависят от типа заболевания, получаемого лечения, возможностей взаимодействия врача и пациента, наличия интеркуррентных заболеваний, особенностей образа жизни пациента [4].

На данный момент выделяют пять основных целей проведения самоконтроля глюкозы крови.

Первая – оценка эффективности проводимой сахароснижающей терапии. Это актуально для всех пациентов с СД, данные самоконтроля дополняют данные по HbA1c. Вторая – выявление скрытых гипогликемий. Низкие значения глюкозы крови могут быть



регулярными даже у пациентов без симптоматических гипогликемий, особенно при автономной диабетической нейропатии. Обнаружение таких эпизодов возможно только при достаточно частом проведении самоконтроля, прежде всего в наиболее опасное для развития гипогликемических состояний время – после физических нагрузок, при нерегулярном питании. Самоконтроль глюкозы крови в ночное время позволяет выявить ночные гипогликемии, которые могут быть причиной ее высоких показателей натощак в утреннее время.

Данная цель актуальна прежде всего для пациентов, получающих инсулин и/или препараты, которые ассоциируются с высоким риском развития гипогликемических состояний. Речь, в частности, идет о глинидах и производных сульфонилмочевины. Установление скрытых гипогликемий требует коррекции проводимого лечения и образа жизни. Если пациент получает только препараты метформина, измерения гликемии с этой целью не требуется.

Третья – коррекция проводимой сахароснижающей терапии. При неудовлетворительном гликемическом контроле показано изменение доз, добавление других сахароснижающих препаратов. Перед коррекцией терапии необходимо получение как можно более полной информации о колебаниях глюкозы в течение суток на протяжении нескольких дней. Оценка достигнутого эффекта проводится и после изменения схемы лечения, в том числе для исключения вероятных эпизодов гипогликемии.

Для пациентов, получающих базис-болюсную инсулинотерапию, коррекция доз инсулина с учетом текущих показателей глюкозы крови может осуществляться на постоянной основе, что составляет суть интенсифицированной инсулинотерапии.

Четвертая – изучение эффектов питания, физических нагрузок. Для пациента может быть полезным узнать, как изменение образа

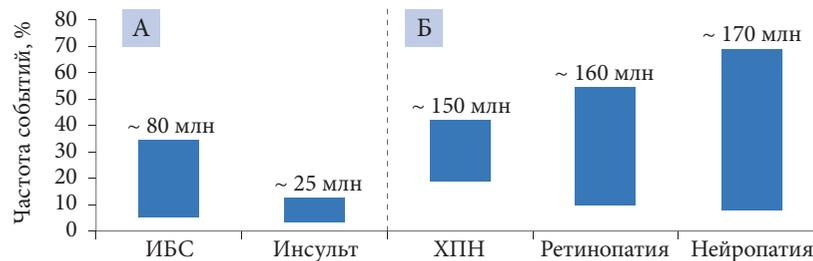


Рис. 1. Влияние гипергликемии у пациентов с СД 2 типа на частоту развития макро- (А) и микрососудистых (Б) осложнений



Рис. 2. Результаты российского исследования NATION

жизни отражается на гликемическом контроле. Осознание негативного влияния изменений позволит предпринимать меры по предупреждению гипогликемических состояний, положительного влияния – повысить приверженность лечению.

Пятая – предупреждение гипергликемии, острых осложнений СД (прежде всего кетоацидоза) в случае изменений состояния здоровья, обострения хронических или развития острых заболеваний. В этой ситуации, как правило, ухудшается контроль гликемии, поэтому проведение самоконтроля особенно необходимо. При значительном нарушении проводится коррекция терапии для предупреждения развития острых осложнений диабета и негативного влияния декомпенсации на течение сопутствующего заболевания (плохое заживление послеоперационной раны или разрешение пневмонии).

В зависимости от особенностей пациента могут быть установлены и другие цели самоконтроля. У одного и того же больного с течением времени приоритетность целей самоконтроля может меняться. Как следствие, будет изменяться

и частота его проведения, выбор временных точек.

Согласно обновленному в 2017 г. Алгоритму специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом РФ [5] проведение самоконтроля гликемии является важной составляющей лечения СД 2 типа наряду с диетотерапией, физической активностью, пероральной сахароснижающей терапией и инсулинотерапией. Частота его проведения представлена в табл. 1.

Кроме того, пациентам с СД 2 типа рекомендуется контролировать уровень HbA1c один раз в три месяца [5].

В связи со сказанным выше первоочередным требованием к современным глюкометрам является точность измерений. DIN EN ISO 15197 – признанный международный стандарт, в котором указаны технические характеристики глюкометров для самоконтроля, в том числе их точность. Точность глюкометра – близость его результата к истинной концентрации глюкозы в крови. Под истинной концентрацией понимается концентрация, измеренная эталонным лабораторным методом. Согласно стандарту точности для глюкомет-

Эндокринология



**Таблица 1. Частота самоконтроля гликемии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от клинической ситуации**

Клиническая ситуация	Частота проведения самоконтроля
Дебют заболевания и его декомпенсация	Ежедневно, несколько раз
Интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее четырех раз в день
Применение пероральных препаратов, и/или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, и/или базального инсулина	Не менее одного раза в сутки в разное время плюс один гликемический профиль (не менее четырех раз в сутки) в неделю
Использование готовых смесей инсулина	Не менее двух раз в сутки в разное время плюс один гликемический профиль (не менее четырех раз в сутки) в неделю
Диетотерапия	Один раз в неделю в разное время суток

**Таблица 2. Различия в стандартах точности к глюкометрам в 2003 и 2013 гг.**

Стандарт ISO	Концентрация глюкозы		Допустимый диапазон отклонений		Другие аспекты
	< 75 мг/дл (4,2 ммоль/л)	≥ 75 мг/дл (4,2 ммоль/л)	±15 мг/дл (0,83 ммоль/л)	±20%	
2003 г.	< 75 мг/дл (4,2 ммоль/л)	≥ 75 мг/дл (4,2 ммоль/л)	±15 мг/дл (0,83 ммоль/л)	±20%	–
2013 г.	< 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)	±15 мг/дл (0,83 ммоль/л)	±15%	Гарантия точности системы в руках пациента (при использовании пациентом) (раздел 8 ISO 15197:2013)

**Таблица 3. Глюкоза крови < 5,6 ммоль/л (количество измерений – 198)**

Показатель	В пределах ±0,3 ммоль/л	В пределах ±0,6 ммоль/л	В пределах ±0,83 ммоль/л
Количество измерений, % (абс.)	87,9 (174)	100 (198)	100 (198)

**Таблица 4. Глюкоза крови ≥ 5,6 ммоль/л (количество измерений – 402)**

Показатель	В пределах ±5%	В пределах ±10%	В пределах ±15%
Количество измерений, % (абс.)	89,8 (361)	99,5 (400)	100 (402)

ров Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO), если истинная концентрация глюкозы крови, измеренная эталонным методом, составляет менее 4,16 ммоль/л, то концентрация глюкозы, измеренная глюкометром, не должна отклоняться от истинной более чем на 0,83 ммоль/л. Если истинная гликемия более или равна 4,16 ммоль/л, то данные, полученные с помощью глюкометра, не должны отклоняться более чем на 20% (2003 г.).

В обновленной версии стандарта ISO (2013 г.) требования к минимальной точности глюкометров ужесточились [6, 7]. Так, ≥ 95% результатов измерений глюкометра должны находиться в пределах ±0,83 ммоль/л результатов,

соответствующих процедуре измерения производителя, при концентрациях глюкозы < 5,55 ммоль/л и в пределах ±15% при концентрациях глюкозы ≥ 5,55 ммоль/л. В таблице 2 представлены основные различия в стандартах точности, предъявляемой к глюкометрам в 2003 и 2013 гг.

В Европе производители приборов для измерения глюкозы в крови, чтобы получить знак соответствия стандартам качества и безопасности Европейского Союза, должны представить доказательства соответствия своей продукции стандарту ISO.

Тем не менее опубликованные в 2010 г. результаты исследования качества продемонстрировали, что более 40% оцениваемых систем не соответствуют критериям минимальной точности ISO [6].

Последствия этого крайне негативны. Так, в Северной Америке дополнительные затраты здравоохранения только на лечение гипогликемических эпизодов, вызванных ошибками глюкометров, составляют 460 млн долларов в год на 2,4 млн больных СД [8]. Рассчитанные по той же модели затраты для России составляют примерно 28 млрд рублей в год на 6 млн больных СД (по данным компании PharmExperience, Санкт-Петербург) [9].

В исследовании N. Dunne и соавт. [10] оценивалась точность пяти систем для самоконтроля гликемии Contour plus (CP) (BayerHealthCare LLC, DiabetesCare, Tarrytown, NY, США), ACA (RocheDiagnostics, Indianapolis, IN, США), ACP (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, США), FF (Abbott DiabetesCare, Inc, Alameda, CA, США) и OTSS (LifeScan, Inc., Milpitas, CA, США). Анализ результатов показал, что система CP имеет статистически значимо более низкую медианную абсолютную относительную разницу (MARD), чем другие системы, по всему протестированному диапазону глюкозы – от низких до высоких (2–460 мг/дл (1,5–25,5 ммоль/л)), измеренной эталонным методом YSI.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования по оценке точности глюкометра CP, проведенного M. Caswell и соавт. (табл. 3 и 4), которые продемонстрировали соответствие глюкометра CP требованиям стандарта ISO 15197:2013 [11].

Не менее важный фактор, предопределяющий точность измерений глюкометра, – качество тест-полосок. В этой связи актуальна технология изготовления, при которой не требуется кодирования глюкометра под каждую новую партию тест-полосок. Такая технология используется, например, в глюкометре CP. В этом случае на всех этапах изготовления проводится строжайший контроль качества сырья и всех технологических процессов.

Известно, что при расчете дозы инсулина, основанной на неточных результатах измерений, полученных с помощью неправильно

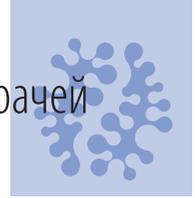


Рис. 3. Преимущества использования глюкометров с системой NO CODING

кодированного глюкометра, может возникнуть ошибка в дозе инсулина до 5 ЕД. При использовании неправильно кодированного прибора риск ошибки дозы на 1, 2 и 3 ЕД составляет 50, 50 и 22% соответственно. В случае использования прибора с системой NO CODING риск ошибки в расчете дозы инсулина на 1 и 2 ЕД составляет лишь 35 и 1% (рис. 3). Кроме того, отсутствует риск ошибки в расчете дозы инсулина более чем на 2 ЕД [12].

## Литература

1. Diabetes Atlas. IDF. 7<sup>th</sup> ed. 2015.
2. Van Dieren S., Beulens J.W., van der Schouw Y.T. et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. S3–8.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
4. Петров А.В. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете – основные принципы планирования и обзор клинических рекомендаций // Поликлиника. 2014. № 4 (2). С. 26–32.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20 (1S). С. 1–112.
6. Musholt P.B., Schipper C., Thomé N. et al. Dynamic electrochemistry corrects for hematocrit interference on blood glucose determinations with patient self-measurement devices // J. Diabetes Sci. Technol. 2011. Vol. 5. № 5. P. 1167–1175.
7. Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N. et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197 // Diabetes Technol. Ther. 2010. Vol. 12. № 3. P. 221–231.
8. Budiman E.S., Samant N., Resch A. Clinical implications and economic impact of accuracy differences among commercially available blood glucose monitoring systems // J. Diabetes Sci. Technol. 2013. Vol. 7. № 2. P. 365–380.
9. Тимофеев А.В., Древаль Р.О. Глюкометры: цена точности // Поликлиника. 2016. Спецвыпуск. № 1. Эндокринология/кардиология. С. 1–7.
10. Dunne N., Viggiani M.T., Pardo S. et al. Accuracy evaluation of CONTOUR(®)PLUS compared with four blood glucose monitoring systems // Diabetes Ther. 2015. Vol. 6. № 3. P. 377–388.
11. Caswell M., Frank J., Viggiani M.T. et al. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system // Diabetes Technol. Ther. 2015. Vol. 17. № 3. P. 152–158.
12. Raine C.H., Schrock L.E., Edelman S.V. et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters // J. Diabetes Sci. Technol. 2007. Vol. 1. № 2. P. 205–210.

## Current Opportunities for Management of Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Chernikova

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Natalya Albertovna Chernikova, nachendoc@yandex.ru

Here, current recommendations on glycemia self-monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus depending on experience and type of antihyperglycemic therapy are presented, with analyzing factors influencing accuracy of measuring glycemia level.

It is commonly known that frequency and accuracy of glycemia measurements may have a great impact on efficacy of applied therapy.

Over the years, key factors influencing accuracy of glycemia measurement have been extensively studied.

Up to 40% of portable blood glucose meters in use do not comply with the accuracy standard. A great number of latent errors and problems may occur due to incorrectly measured glycemia (caused by overeating or insulin overdose with subsequent hyper- and hypoglycemia). Confidence in properly determined glycemia level would allow patients to adequately analyze and correct own parameters and achieve target ranges.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, self-monitoring, hypo- and hyperglycemia, vascular events, NATION, blood glucose meter, factors affecting accuracy of glycemia measurement

Эндокринология



# Гликемический контроль – спринт или марафон?

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое, постоянно прогрессирующее заболевание. Основными целями его лечения считаются достижение и поддержание целевого гликемического контроля, а также минимизация риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Современные алгоритмы ведения больных СД 2 типа предполагают использование разных схем в зависимости от клинического случая, в том числе назначение ранней комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами. В рамках III Всероссийского эндокринологического конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» 1 марта 2017 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», посвященный проблемам выбора оптимальной стратегии ведения пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике.



Профессор  
Ш. Матье

Заведующая кафедрой эндокринологии Левенского католического университета (Бельгия), профессор Шанталь МАТЬЕ открыла симпозиум докладом, посвященным преимуществам раннего назначения больным сахарным диабетом (СД) 2 типа сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2).

Выступающая отметила, что в отношении пациентов с СД 2 типа все чаще отмечается пассивная терапевтическая тактика, или кли-

## Спринт: ранняя интенсификация терапии СД 2 типа ингибиторами НГЛТ-2

ническая инерция. Это приводит к тому, что у большинства больных в первые годы лечения функция бета-клеток неуклонно снижается и наступает декомпенсация.

Необходимо помнить, что СД 2 типа – сложное многофакторное заболевание, требующее применения эффективных методов терапии, воздействующих на все звенья патогенеза. Заболевание встроено в крупномасштабную картину метаболического синдрома. При этом одним из основных факторов риска его развития является не только гипергликемия, но и ожирение, особенно висцеральное.

Пропорционально увеличению длительности заболевания растет число его осложнений, которые могут иметь тяжелые последствия. Сахарный диабет 2 типа ассоциируется с повышением риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Именно поэтому целями лечения СД 2 типа

на сегодняшний день считаются не только контроль гликемии, но и нормализация общего состояния: массы тела, уровня артериального давления (АД), липидов крови.

Алгоритм ведения больных СД 2 типа предполагает использование немедикаментозных методов терапии (регулярные физические нагрузки и изменение диеты) и медикаментозных (прием метформина и современных комбинаций сахароснижающих препаратов). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), если целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не достигнут после трех месяцев лечения, необходимо добавить еще один препарат.

Однако данные ретроспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что, если больные СД 2 типа находятся на моно-



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

терапии и имеют уровень HbA1c более 8%, врачи первичного звена оставляют назначенное лечение еще на полтора года. Среднее время до интенсификации лечения пациентов с уровнем HbA1c более 8%, находящихся на двойной терапии, – 6,9 года<sup>1</sup>. Причинами клинической инерции могут быть сомнения в возможностях пациента (сложность режимов применения препаратов, необходимость самостоятельного мониторинга глюкозы), опасение развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела на фоне проводимой терапии, временные ограничения, надежда на улучшение состояния пациента вследствие изменения образа жизни, отсутствие уверенности в клинических данных и т.д. В настоящее время установлено, что в основе рациональной терапии должно лежать взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов.

Если еще несколько лет назад основными механизмами патогенеза СД 2 типа считались дисфункция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность клеток печени, мышц и жировой ткани, то сегодня известно уже восемь, так называемый угрожающий октет. Прежде всего это нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина, необходимого для преодоления инсулинорезистентности, снижение действия инкретина, усиление секреции глюкагона, выработки глюкозы в печени, а также усиление

липолиза и реабсорбции глюкозы, снижение захвата глюкозы, резистентность к инсулину в головном мозге в связи с дисфункцией нейромедиаторов<sup>2</sup>.

Далее Ш. Магье рассмотрела клинические преимущества и недостатки наиболее популярных комбинаций сахароснижающих препаратов. Сочетание препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и метформина позволяет, с одной стороны, стимулировать бета-клетки поджелудочной железы, чтобы они высвобождали инсулин независимо от уровня глюкозы, с другой – воздействовать на клетки печени, повышая их чувствительность к инсулину. Однако применение такой комбинации ассоциируется с повышением частоты эпизодов гипогликемии, массы тела и неустойчивым эффектом терапии. Комбинация метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) оказывает влияние на инсулинорезистентность и систему инкретинов. Сравнение иДПП-4 (саксаглиптин) и ПСМ (глипизид) в комбинации с метформином показало сопоставимый сахароснижающий эффект. В то же время эти два вида терапии существенно различались по частоте гипогликемий. Использование иДПП-4 с метформином сопровождалось улучшением гликемического контроля, снижением риска развития гипогликемии и массы тела<sup>3</sup>. Еще одна популярная комбинация – метформин и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Такая терапия оказывает воздействие на инсу-

линорезистентность и систему инкретинов. Результаты исследований свидетельствуют о преимуществах комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 (Баета) и метформина в отношении риска развития гипогликемии, повышения массы тела и эффективного снижения гипергликемии<sup>4</sup>.

В исследованиях доказано, что применение агониста рецепторов ГПП-1 длительного действия дулаглутид в комбинации с метформином и глимепиридом приводит к более выраженному снижению уровня HbA1c по сравнению с применением инсулина (гларгин). Кроме того, получены удовлетворительные результаты в отношении влияния такой терапии на массу тела<sup>5</sup>.

Недавно появились новый класс противодиабетических препаратов – иНГЛТ-2. Препараты данной группы снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой. Их действие не зависит от степени резистентности к инсулину и дисфункции бета-клеток поджелудочной железы.

В ряде работ продемонстрирована сахароснижающая эффективность комбинированной терапии иНГЛТ-2 (дапаглифлозином) и метформином. Так, дапаглифлозин (Форсига) при добавлении к метформину обеспечивал стойкое снижение уровня HbA1c и массы тела без повышения риска гипогликемии у пациентов с СД 2 типа, не достигших контроля гликемии на монотерапии метформином. При этом лечение дапаглифлозином способствовало

<sup>1</sup> Khunti K., Wolden M., Larsen B. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 12. P. 1619–1631.

<sup>4</sup> DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 5. P. 1092–1100.

<sup>5</sup> Nauck M., Frid A., Hermansen K. et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 84–90.

Эндокринология

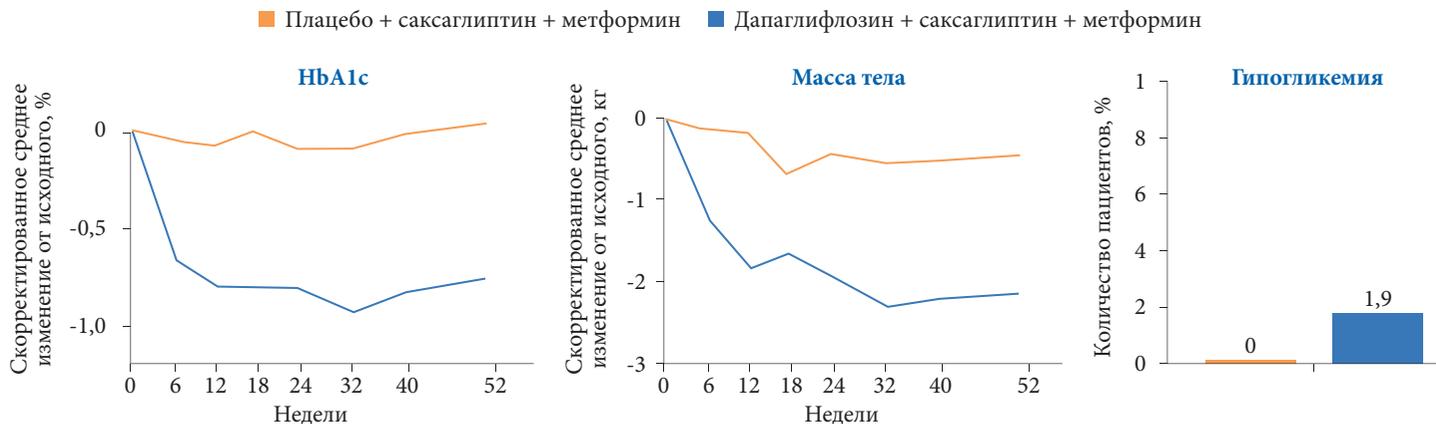


Рис. 1. Преимущества добавления иНГЛТ-2 к комбинации «иДПП-4 + метформин» в отношении уровня HbA1c, массы тела и частоты эпизодов гипогликемии

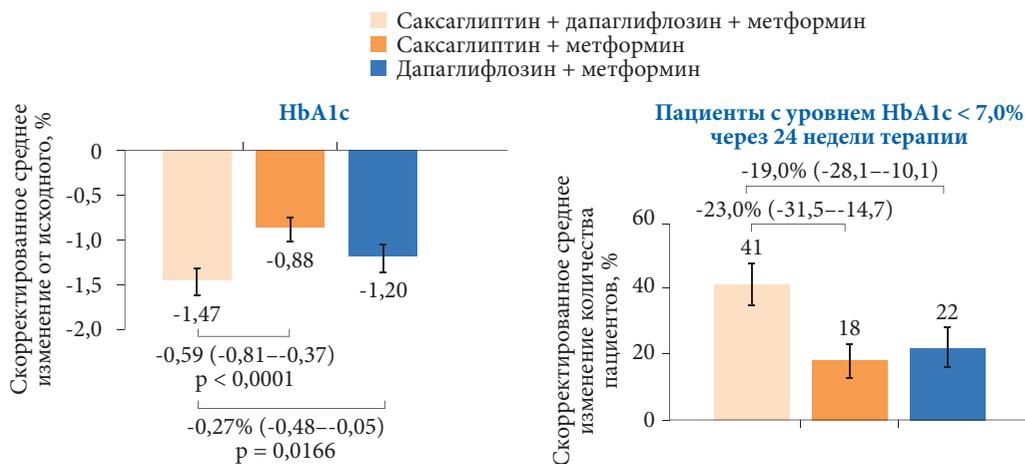


Рис. 2. Сравнение эффективности терапии комбинациями «саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин», «саксаглиптин + метформин», «дапаглифлозин + метформин»

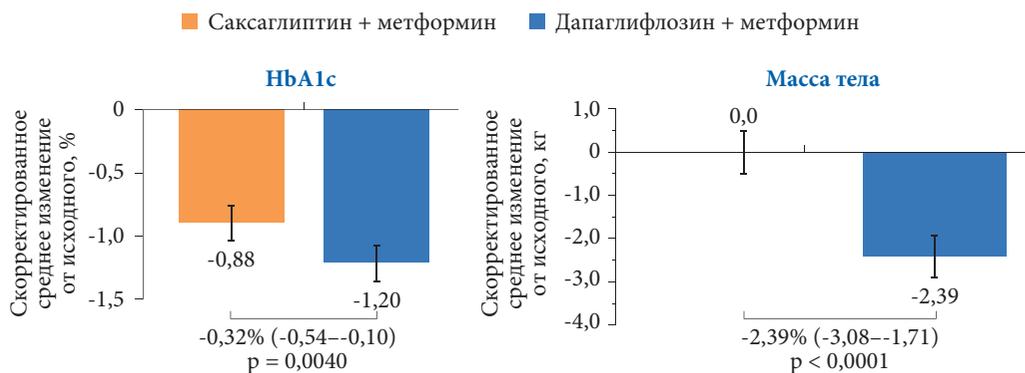


Рис. 3. Сравнение эффектов терапии комбинациями «саксаглиптин + метформин» и «дапаглифлозин + метформин»

снижению артериального давления<sup>6</sup>.

Отмечено также преимущество использования трехкомпонентной сахароснижающей терапии, включавшей иНГЛТ-2.

В качестве примера докладчик представила данные собственного исследования. В него были включены пациенты, получавшие метформин и иДПП-4 (саксаглиптин). Добавление иНГЛТ-2 (препарата Форсига) к комбинации «иДПП-4 + метформин» улучшало результаты лечения пациентов с СД 2 типа. В группе получавших данную комбинацию препаратов отмечено снижение риска развития гипогликемии, устранение глюкозотоксичности, значимое и стойкое снижение массы тела и уровня HbA1c (рис. 1).

Препараты этих классов обладают сопоставимой сахароснижающей эффективностью и дополняют действие друг друга, оказывая влияние на разные звенья патогенеза. Поэтому добавление саксаглиптина и дапаглифлозина к метформину позволяет достичь улучшения гликемического контроля по сравнению с любым из вариантов монотерапии указанными препаратами<sup>7</sup>.

В сравнительном исследовании, проведенном американскими уч-

<sup>6</sup> Bailey C.J., Gross J.L., Hennicken D. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // BMC Med. 2013. Vol. 11. P. 43.

<sup>7</sup> Mathieu C., Herrera Marmolejo M., González González J.G. et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 11. P. 1134–1137.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ными, было предложено добавлять иДПП-4 и иНГЛТ-2 к метформину не последовательно, а одновременно. Пациентам с СД 2 типа, не компенсированным на монотерапии метформинном (уровень HbA1c составлял около 9%), дополнительно назначали дапаглифлозин, саксаглиптин или их комбинацию. На фоне последней зафиксировано уменьшение уровня HbA1c почти на 1,5%. При этом у 41% пациентов его значения были менее 7% (рис. 2)<sup>8</sup>.

В этом исследовании также оценивали эффективность разных вариантов двухкомпонентной терапии. В частности, сравнивали динамику значений HbA1c, глюкозы плазмы и массы тела. Полученные результаты в отношении снижения уровня HbA1c свидетельствуют о преимуществах иНГЛТ-2 (препарата Форсига) перед иДПП-4 --1,2 против -0,88%. Кроме того, терапия иНГЛТ-2 способствовала уменьшению массы тела на 2,39 кг (рис. 3)<sup>9</sup>. Указанный эффект в группе иДПП-4 не зафиксирован.

Показатели уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через два часа после приема пищи также продемонстрировали преимущество препарата Форсига.

Таким образом, результаты исследования показали, что в случае недостаточного контроля гликемии на фоне метформина у пациентов с СД 2 типа предпочтительным способом интенсификации терапии является добавление иНГЛТ-2. Далее профессор Ш. Магье рассмотрела клинический случай.

Пациентка П., 56 лет. Длительность СД 2 типа – три года. Диагноз СД поставлен после инфаркта миокарда. Признаки микрососудистых осложнений отсутствуют. До инфаркта пациентка курила.

Уровень АД – 146/90 мм рт. ст. Индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м<sup>2</sup>. Масса тела – 79 кг. Уровень HbA1c – 8,1%. Уровень ГПН – 8,0–9,1 ммоль/л (144–163 мг/дл), постпрандиальной гликемии – 5,0–13,5 ммоль/л (225–243 мг/дл). Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 0,9 ммоль/л (36 мг/дл), низкой плотности (ЛПНП) – 4,3 ммоль/л (165 мг/дл), триглицеридов – 4,2 ммоль/л (370 мг/дл), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 88 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пациентка получала метформин в дозе 2 г, гликлазид, симвастатин в дозе 80 мг. По мнению докладчика, в данной клинической ситуации требовалась коррекция терапии для достижения гликемического контроля, снижения массы тела и нормализации уровня холестерина и АД. Оптимальный вариант – замена ПСМ гликлазида на иНГЛТ-2 дапаглифлозин (Форсига). Пациентке также была показана повторная консультация диетолога и изменение образа жизни.

Через шесть месяцев масса тела больной снизилась на 4 кг, уровень HbA1c – до 6,9%, тощаковой и постпрандиальной гликемии – до 5,0–7,2 ммоль/л (90–130 мг/дл) и 7,1–9,8 ммоль/л (128–176 мг/дл) соответственно. Показатели уровня холестерина ЛПВП – 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), ЛПНП – 1,9 ммоль/л (69 мг/дл). СКФ – 88 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пациентка была переведена с симвастатина на розувастатин 20 мг. АД – 126/80 мм рт. ст. ИМТ – 27,5 кг/м<sup>2</sup>. Данный клинический пример демонстрирует, что добавление иНГЛТ-2 к метформину может привести к положительным изменениям в состоянии пациента с СД 2 типа. Однако, планируя назначить иНГЛТ-2, необходимо

изучить анамнез в отношении генитальных инфекций, поскольку это единственное нежелательное явление, развивающееся на фоне применения препаратов данного класса.

Актуальным вопросом терапии пациентов с СД 2 типа является возможность комбинирования пероральных сахароснижающих препаратов с инсулином. Важно отметить, что сочетание инсулинотерапии с иНГЛТ-2 не только эффективно в отношении гликемического контроля, но и позволяет сократить дозу инсулина.

В исследовании больных СД 2 типа с плохим контролем гликемии на фоне инсулина (гларгин) рандомизировали на группы плацебо и препарата Форсига в разных дозах. Дозу инсулина можно было титровать, чтобы добиться адекватных значений ГПН. В группе плацебо значения HbA1c уменьшились на 0,4%. Добавление иНГЛТ-2 способствовало еще более глубокому ответу по указанному показателю – -0,6 – -0,8%. Увеличение частоты эпизодов гипогликемий не зафиксировано. Кроме того, терапия иНГЛТ-2 способствовала снижению массы тела.

Для того чтобы достичь такой динамики показателей HbA1c, в группе плацебо потребовалось увеличить дозу инсулина на 18,3 МЕ. В группе иНГЛТ-2 доза инсулина не повышалась, в некоторых случаях, наоборот, уменьшилась<sup>10</sup>.

Особое место в разработке стратегии лечения пациентов с СД 2 типа занимает вопрос о времени введения комбинированной терапии. По мнению большинства экспертов, в том числе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), ранняя комбинированная

<sup>8</sup> Rosenstock J., Hansen L., Zee P. et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 3. P. 376–383.

<sup>9</sup> Rosenstock J., Bailey C.J., Mathieu C. et al. Composite endpoint analysis of dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *WCIRDC*, 2016. Absr. // [wcir.org/search-abstract/view-abstract/?ItemID=1070](http://wcir.org/search-abstract/view-abstract/?ItemID=1070).

<sup>10</sup> Wilding J.P., Woo V., Soler N.G. et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156. № 6. P. 405–415.



терапия позволяет большему количеству пациентов с СД 2 типа достичь целевых показателей HbA1c.

Метаанализ по оценке эффективности применения на старте терапии СД 2 типа комбинации «метформин + иДПП-4» показал, что такая стратегия ведения пациентов обеспечивает лучший гликемический контроль, чем монотерапия любым из этих препаратов<sup>11</sup>. Более выраженное снижение уровня HbA1c в группе комби-

нированной терапии также было зафиксировано в сравнительном исследовании R.R. Henry и соавт. Так, пациенты с СД 2 типа, ранее не получавшие терапии, были разделены на три группы: метформина, иНГЛТ-2 (дапаглифлозина), метформина в сочетании с иНГЛТ-2. Во всех группах отмечено снижение уровня HbA1c, однако в группе ранней комбинированной терапии оно оказалось больше. У получавших метформин и дапаглифлозин отмечено умень-

шение риска гипогликемии и повышение массы тела<sup>12</sup>.

Завершая выступление, профессор Ш. Матъе подчеркнула, что комбинированное применение препаратов с комплементарными механизмами действия на ранних этапах лечения способствует достижению и поддержанию адекватного гликемического контроля, снижению риска развития гипогликемических состояний, увеличению массы тела и негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.



К.м.н. А.В. Зилов

**П**родолжил обсуждение оптимальных методов фармакотерапии СД 2 типа доцент кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), член президиума Российской ассоциации эндокринологов, член EASD, к.м.н. Алексей Вадимович ЗИЛОВ. Он подчеркнул, что на современном этапе существует возможность максимально раннего и интенсивного старта терапии СД 2 типа, позволяющая в долгосрочной перспективе отсрочить или предотвратить развитие осложнений заболевания.

### Марафон: долгосрочные эффекты терапии СД 2 типа ингибиторами НГЛТ-2

Сахарный диабет 2 типа ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, специфических сосудистых осложнений (микроангиопатий) и преждевременной смерти. Так, оценка распространенности сопутствующей патологии и ее вклада в причины смерти у больных СД 2 типа, проживающих в Московском регионе, показала, что среди сопутствующих заболеваний лидируют артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения, ожирение, заболевания дыхательной и центральной нервной систем. Основными причинами смерти по результатам аутопсий стали острое нарушение мозгового кровообращения, постинфарктный кардиосклероз, острый/повторный инфаркт миокарда и злокачественные новообразования<sup>13</sup>.

Лечение СД 2 типа представляет сложную задачу, поскольку все органы и ткани так или иначе вовлечены в патологический процесс. Однако в рамках многофакторно-

го подхода к патогенезу заболевания глюкоцентричность остается одним из важнейших аспектов управления СД. Если пациенты будут оставаться в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена, использование многофакторного подхода или современных интервенционных методов в кардиологии не увеличит их шансы на хороший прогноз. В частности, анализ исходов среди пациентов с СД 2 типа, поступивших в отделение кардиореанимации с острым инфарктом миокарда, показал, что в большинстве случаев (94,4%) летального исхода зафиксировано обширное поражение миокарда. Риск фатального события у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена был повышен в два – два с половиной раза. При гликемии 11 ммоль/л и выше риск смерти возрастал в пять раз.

Значимость контроля уровня HbA1c для снижения риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2 типа подтверждена результатами крупных исследований<sup>14</sup>.

<sup>11</sup> Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E. et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 6. P. 567–576.

<sup>12</sup> Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.

<sup>13</sup> Терехова А.Л., Зилов А.В., Верткин А.Л., Мельниченко Г.А. Основные причины смерти и сопутствующая патология у больных СД 2 типа по результатам аутопсий // *Сахарный диабет.* 2011. № 4. С. 61–64.

<sup>14</sup> Andersson C., van Gaal L., Caterson I.D. et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. № 9. P. 2348–2355.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

Последние согласительные рекомендации ADA, а также российские рекомендации указывают на необходимость раннего фармакологического лечения СД 2 типа. При этом применяемые препараты не должны приводить к увеличению массы тела и риска гипогликемий. В качестве стартовой терапии пациентам с уровнем HbA1c 7,5% и менее можно назначать не только метформин – препарат первой линии, но и инкретины, иНГЛТ-2 (в качестве альтернативы). Последние характеризуются высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, нейтральным влиянием на массу тела, показатели АД, незначительным количеством побочных эффектов. Далее докладчик рассмотрел клинический случай применения современной трехкомпонентной стратегии на старте терапии у пациента с СД 2 типа. Выступающий подчеркнул, что у значительной части больных

СД 2 типа назначение монотерапии метформинном является недостаточным для достижения и длительного удержания гликемического контроля. В связи с этим необходимо проводить раннюю комбинированную терапию – сочетать метформин с другими сахароснижающими препаратами. Несмотря на быстрое достижение целевого уровня гликемии, лечение ПСМ может приводить к увеличению массы тела и развитию гипогликемических состояний. Поэтому оптимальным вариантом является раннее применение иДПП-4, а также иНГЛТ-2. Последний класс пероральных сахароснижающих препаратов не только эффективно снижает уровень глюкозы в крови, но и оказывает положительное влияние на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела и артериальная гипертензия. Преимуществом иНГЛТ-2 является возможность долгосрочного при-

менения в комплексной терапии СД 2 типа. Так, результаты прямого сравнительного исследования эффективности дапаглифлозина (препарата Форсига) в комбинации с метформинном и метформина в комбинации с ПСМ (глипизидом) продемонстрировали устойчивое сохранение контроля уровня HbA1c в течение четырех лет в первой группе. Лечение иНГЛТ-2 в сочетании с метформинном также привело к стойкому уменьшению массы тела. Так, снижение массы тела, достигнутое через 52 недели терапии, сохранялось на протяжении 208 недель. При этом через 52 недели терапии ПСМ наблюдалась прибавка массы тела, сохраняющаяся до окончания наблюдения. Кроме того, на фоне терапии метформинном и дапаглифлозином отмечалось снижение АД. Разница в снижении систолического АД между группами составила 3,67 мм рт. ст. при 95%-ном доверительном интервале. Достигнутый результат сохранялся в течение четырех лет<sup>15</sup>.

### Спринт или марафон через призму метаболической памяти

Продолжила обсуждение современных алгоритмов интенсификации терапии больных СД 2 типа директор Института диабета Эндокринологического научного центра, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА. Она отметила, что оптимальный контроль гликемии улучшает прогноз СД 2 типа, замедляя развитие или предотвращая микро- и макрососудистые осложнения заболевания, сохраняет качество и увеличивает продолжительность жизни пациента. В контексте лечения СД под спринтом следует понимать быстрое достижение целевых значений гликемии, марафоном – длительным ее контроль. При этом ключевыми моментами остаются выбор, темп

и время начала сахароснижающей терапии. Особенно важным вопросом в лечении СД является эффективный контроль гликемии в дебюте заболевания. Анализ историй болезни пациентов с СД 1 типа, которые с дебюта заболевания в детском возрасте наблюдаются в Эндокринологическом научном центре (в течение 20 лет), продемонстрировал, что у одной части больных сформировались диабетические макрососудистые осложнения, в частности ретинопатия, у другой – нет. Диабетическая ретинопатия отмечалась чаще у лиц с HbA1c 10% и более в дебюте СД 1 типа, при этом в течение 10–15 лет HbA1c оставался в зоне высоких значений. У лиц с показателями HbA1c около 8,5% в начале



Профессор, д.м.н.  
М.В. Шестакова

заболевания не отмечено развития диабетической ретинопатии, при этом уровень HbA1c достаточно быстро вернулся к нормальным значениям и около 20 лет удерживался в пределах 7,5%. Последние четыре – пять лет наблюдения эти группы сравнялись по степени контроля гликемии (HbA1c 7,5–8,0%).

<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.



Таблица. Эффекты, достигнутые в разных исследованиях в результате длительного удержания гликемического контроля

Исследование	Длительность интенсивного контроля гликемии, лет	Эффект метаболической памяти, лет	Достигнутый эффект
DCCT (СД 1 типа)	10	–	Снижение микроангиопатий
DCCT + EDIC (СД 1 типа)	10	30	Снижение микроангиопатий, сердечно-сосудистых осложнений
P. Fioretto (СД 1 типа)	10	10	Обратное развитие диабетической нефропатии после трансплантации поджелудочной железы
UKPDS (СД 2 типа)	10	20	Снижение микроангиопатий, смертности, инфаркта миокарда
STENO-2 (СД 2 типа)	8	13	Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
ADVANCE (СД 2 типа)	5	10	Снижение прогрессирования диабетической нефропатии

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что метаболическая память обуславливает развитие сосудистых осложнений, тогда как раннее достижение целей сахароснижающей терапии позволяет избежать риска их развития. Аналогичные выводы были сделаны в британском проспективном исследовании диабета UKPDS, в котором принимали участие пациенты с впервые выявленным СД 2 типа. Авторами исследования были продемонстрированы преимущества жесткого и непрерывного контроля гликемии как надежного метода профилактики хронических диабетических осложнений. Так, у пациентов, изначально получавших интенсивную сахароснижающую терапию, наблюдались более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. В продленной фазе исследования эффект метаболической памяти у пациентов группы интенсивной терапии сохранялся – риск сердечно-сосудистой смерти среди них оказался ниже<sup>16</sup>.

Немаловажное значение имеет длительность удержания гликемического контроля. Это подтверждают результаты исследований ACCORD, ADVANCE, VADT и др. При этом в ряде исследований (ACCORD, VADT) у пациентов с длительным течением СД, получавших интенсивную терапию, было отмечено увеличение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности, обусловленное метаболической памятью. Сделан вывод, что при длительном течении СД 2 типа интенсивное лечение, направленное на достижение целевого уровня HbA1c ≤ 6%, может привести к опасным последствиям, особенно у лиц старшего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или имеющих факторы сердечно-сосудистого риска<sup>17, 18</sup>. Поэтому особое значение имеют определение целевых значений углеводного обмена для каждого больного, достижение и удержание их в ходе проводимой терапии. Исследования с участием больных СД 1 и 2 типов показали, что при длительном удержании контро-

ля гликемии статистически значимо снижается риск прогрессирования сосудистых осложнений (таблица). Так, в исследовании DCCT было доказано, что поддержание в течение десяти лет углеводного обмена на уровне, близком к нормогликемии, снижает риск развития нефропатии, нейропатии, ретинопатии, тормозит прогрессирование осложнений у больных СД 1 типа. Результаты исследования UKPDS, длившегося 20 лет, также подтвердили эффекты метаболической памяти в группе интенсивной терапии СД 2 типа. В исследовании ADVANCE результатом интенсивного контроля глюкозы в крови стало снижение риска развития диабетической нефропатии и, как следствие, микро- и макрососудистых осложнений<sup>19</sup>. Были также изучены возможности длительного и безопасного (на протяжении четырех лет) удержания гликемического контроля. Так, пациенты в течение 208 недель получали дапаглифлозин или глипизид в дополнение к метформину. После более

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.

<sup>18</sup> Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.

<sup>19</sup> ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.

# ФОРСИГА®

ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА

## 1.3 млн пациентов в мире<sup>1</sup> 30 тыс пациентов в России<sup>1</sup>

Значимое  
снижение  $\text{HbA}_{1c}$ <sup>2</sup>

Снижение  
массы тела<sup>2</sup>

Снижение  
артериального  
давления<sup>2</sup>

В России

для России!<sup>3</sup>

Справочная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ПЛ-002596. Торговое название: Форсига® (Форсига™). Международное непатентованное название: дапаглитфлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: активное вещество: дапаглитфлозин пролонгированного высвобождения 6,750 мг, в пересчете на дапаглитфлозин 5 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крошечный диоксид титана, кремния диоксид, поливинилпирролидон, поливинилпирролидон, титана диоксид, марганец (II) оксид, краситель железа желтый. **Форма таблетки, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** активное вещество: дапаглитфлозин пролонгированного высвобождения 12,250 мг, в пересчете на дапаглитфлозин 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крошечный диоксид титана, кремния диоксид, поливинилпирролидон, поливинилпирролидон, титана диоксид, марганец (II) оксид, краситель железа желтый. **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Крупные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемические средства для перорального применения — ингибитор натриево-глюкозного переносчика 2 типа. **Код АТХ: А10BD07. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** **Механизм действия.** Дапаглитфлозин — мощный ингибитор натриево-глюкозного переносчика 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) производится, в основном, за счет переносчика натриево-глюкозного переносчика 2 типа (SGLT2) в проксимальных канальцах. Борьба почечной паренхимы с глюкозой снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглитфлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации глюкозы в моче натощак и в течение 24 часов после приема пищи. Действие дапаглитфлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглитфлозином, 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), тиазолидиндионом, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (в том числе, в комбинации с метформин), протерапии 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.** Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классификация Чайлд-Пью). **Наследственная intolerance лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость.** Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «тяжелые» диуретики (так, диуретики «Фуросемид» и другие лекарственные средства) и другие виды диуретиков (ванпринстоин), или с сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой задержки мочи (таким как мезорено- или мезорено-инфекция). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевого пузыря, инфекция мочевыводящих путей, инфекция мочевыводящих путей. **Несовместимость:** прием с препаратами, содержащими кальций, в том числе, в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионом, ингибиторами DPP-4 (в том числе, в комбинации с метформин), протерапии инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратами инсулина или протерапии, повышающими секрецию инсулина (например, с 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 необходимости гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Бывают, описаны случаи обезвоживания. Обычно частота развития нежелательных явлений (кардиальной терапии) у пациентов, принимающих дапаглитфлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, было небольшим и сопоставимым между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к отмене терапии дапаглитфлозина в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекция мочевыводящих путей (0,2%), головокружение (0,2%) и галлюцинации (0,2%). Частота развития гипогликемических явлений от приема 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. В исследованиях дапаглитфлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития гипогликемических явлений была сопоставима с таковой в группе плацебо. Во всех исследованиях гипогликемические явления легкой степени тяжести были сопоставимы с таковыми в группе плацебо. В исследовании дапаглитфлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или протерапии инсулина отмечено более высокая частота гипогликемических явлений. Нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одно из них не зависело от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неучтенная (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** Инфекция и инфекции. Часто: вульвовагинальная инфекция и вагинальная инфекция, инфекция мочевого пузыря, инфекция мочевыводящих путей. **Несчастные случаи:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Дапаглитфлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозе до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Гипогликемия определялась в более 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 сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимающих препарат однократно в дозе до 10 мг или 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы в течение 2 недель, частота развития гипогликемических явлений была сопоставима с таковой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая электролитный дисбаланс, включая электролитный дисбаланс, включая электролитный дисбаланс и биохимических параметров печени. В случае перерыва приема препарата рекомендуется проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выявление дапаглитфлозина с помощью иммуноанализа не изучено. **ВНИМАНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ ПЛАВАТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины и 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 защитными прозрачными пленками на средней части каждого блистера, удерживаемые пленочной стороной, нанесенной на внешнюю сторону. Таблетки распадаются в воде при температуре не выше 30°C, в нектаре, мутноватой воде для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **Препарат Форсига** показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов. Изменение массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. СМЭИП.® Форсига® открыла новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Пресс-релиз // Информационный интернет-портал компании «АстраЗенка» Россия для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.astrazenca.ru. [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016 URL: http://www.astrazenca.ru/ru/forfiga-new-horizon.html. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) (участие изменений). 1, 2. Регистрационное удостоверение ПЛ-002596 от 21.08.2016 г. 3. АстраЗенка Россия. Поляное производство. Пресс-релиз // Информационный портал компании «АстраЗенка» Россия. www.astrazenca.ru. [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016 URL: http://www.astrazenca.ru/ru/forfiga-new-horizon.html. FOR 1021\_165\_011/17/1016

1 таблетка в сутки,  
без титрации дозы,  
независимо от приема пищи<sup>2</sup>



AstraZenca

Реклама

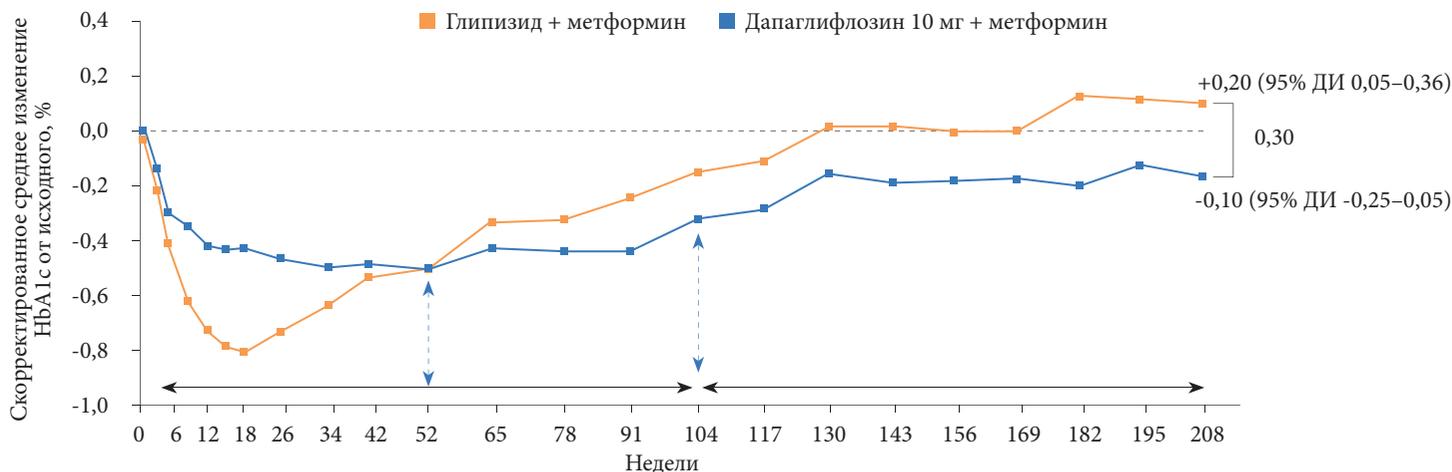


Рис. 4. Возможность длительного удержания контроля гликемии на фоне терапии метформином в сочетании с дапаглифлозином или глипизидом

выраженного первоначального снижения уровня HbA1c на фоне приема глипизида коэффициент неэффективности терапии за период 18–104 недели был ниже в группе дапаглифлозина по сравнению с группой глипизида. Кроме того, терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением массы тела и риска гипогликемий (рис. 4)<sup>20</sup>. Поэтому добавление иНГЛТ-2 (дапаглифлозина) к метформину следует рассматривать как новый терапевтический подход к лечению СД 2 типа у пациентов, которые не достигли адекватного гликемического контроля при применении метформина<sup>21</sup>.

Согласно алгоритмам оказания помощи больным СД 2 типа, подготовленным экспертами Российской ассоциации эндокринологов (2017 г.), при исходном уровне HbA1c 6,5–7,5% лечение можно начинать с назначения одного препарата. Приоритет должен быть отдан средствам, характеризующимся минимальным риском гипогликемий (метформину, иДПП-4, агонистам рецепторов ГПП-1, иНГЛТ-2). При непереносимости или противопоказаниях к препа-

ратам первого ряда рекомендуются ПСМ, тиазолидиндионы, акарбоза. При уровне HbA1c в дебюте заболевания 7,6–9,0% показана двухкомпонентная терапия пероральными сахароснижающими препаратами или их комбинация с инсулином. Пациентам с уровнем HbA1 выше 9,0% рекомендуется комбинированная терапия двумя и более сахароснижающими препаратами.

Таким образом, иНГЛТ-2 отнесены к приоритетным препаратам для старта терапии заболевания вследствие безопасного и долгосрочного удержания контроля уровня глюкозы.

### Заключение

**Н**овый класс антидиабетических препаратов, влияющих на регуляцию уровня глюкозы независимо от секреции инсулина и гликемического статуса пациента, – ингибиторы НГЛТ-2. К преимуществам данного класса препаратов относят снижение массы тела, артериального давления и минимальный риск гипогликемий.

Подводя итог, профессор М.В. Шестакова подчеркнула важность быстрой и эффективной компенсации СД в дебюте заболевания. Раннее начало интенсивного контроля гликемии считается наиболее значимым фактором профилактики поздних осложнений СД, длительное (более 10 лет) удержание адекватного контроля гликемии – снижения рисков осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин. При этом особое значение имеет выбор препаратов – с устойчивым и безопасным сахароснижающим потенциалом.

Ингибитор НГЛТ-2 обратимого действия дапаглифлозин (Форсига, компания «АстраЗенека») позволяет улучшить контроль СД 2 типа и показан пациентам на всех этапах терапии для достижения целевых значений гликемии, массы тела и АД. Он может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. ☼

<sup>20</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 glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

<sup>21</sup> Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2223–2233.



# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017 X ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

## 15–16 июня 2017 г., Москва

*Уважаемые коллеги!*

Приглашаем вас принять участие в работе X юбилейной международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017».

Конференция проводится Национальным обществом профилактической кардиологии при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.

В работе X юбилейной международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017» примут участие ученые с мировым именем, признанные лидеры в области профилактической кардиологии из Великобритании, Ирландии, Канады, Нидерландов, Португалии, Соединенных Штатов Америки, Швейцарии, Бразилии, Финляндии, Румынии, а также ведущие отечественные специалисты. Своим опытом также поделятся коллеги из Республики Беларусь, Армении и Казахстана. Они представят свой опыт и инновации в сфере профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями.

### Основные научно-практические направления конференции

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов приему препаратов
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы и стендовые доклады. Конференция будет проходить одновременно в нескольких залах.

В рамках конференции будут проводиться конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад. Победители конкурсов будут премированы ценными подарками.

Полная научная программа конференции будет размещена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru) и [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) в начале мая 2017 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru), [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru), на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

### Адрес оргкомитета:

ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России, 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, кабинет 247

Тел./факс +7 (499) 553 69 32, e-mail: [cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)

Ответственный секретарь конференции – Аушева Аза Камбулатовна, тел. +7 (499) 553-68-71, [aausheva@gnicpm.ru](mailto:aausheva@gnicpm.ru)



# Изменяя парадигмы лечения сахарного диабета 2 типа: от исследований к реальной клинической практике

Выработка тактики ведения больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач. Установлено, что улучшение гликемического контроля способствует уменьшению риска диабетических осложнений и, как следствие, затрат на лечение. Рассмотрению новых парадигм терапии СД 2 типа был посвящен сателлитный симпозиум компании «Такеда», состоявшийся в рамках III Всероссийского эндокринологического конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2 марта 2017 г.). Как отметил модератор мероприятия, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ, настало время оценить результаты многочисленных исследований и внедрить в реальную практику такие стратегии лечения, которые принесут пользу пациентам с СД. В рамках симпозиума были подведены итоги десятилетнего применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) в диабетологии, проанализирована возможность интенсификации терапии с помощью иДПП-4 алоглиптина.



Профессор  
М. Эванс

**П**рофессор госпиталя Ландау, член Королевской коллегии врачей, доктор медицины Марк ЭВАНС (Великобритания) представил современную парадигму лечения сахарного диабета (СД) 2 типа – преодоление клинической инерции. Такая тактика позволяет повысить эффек-

## Преодоление шаблонов в управлении диабетом

тивность терапии и минимизировать расходы на лечение больных. Актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена не только быстро увеличивающейся распространенностью СД 2 типа, но и его тяжелыми осложнениями. Согласно данным статистического отчета США за 2014 г., у лиц с СД продолжительность более 20 лет частота госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в 1,8 раза выше, чем у лиц без диабета. Практически 50% пациентов с СД всех возрастов в 2011 г. стали получать лечение по поводу почечной недостаточности. 73 тыс. больных старше 20 лет перенесли нетравматическую ампутацию нижней конечности. 4,2 млн пациентов старше 40 лет страдают

диабетической ретинопатией. 71% пациентов старше 18 лет имеют неоптимальное артериальное давление (АД) ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.)<sup>1</sup>. Приведенные данные свидетельствуют о клинической инерции не только в отношении контроля уровня глюкозы, но и в отношении лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты метаанализа 102 исследований показали, что СД приводит к двукратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых патологий, а продолжительность жизни 50-летних больных даже без сосудистой патологии в анамнезе в среднем на шесть лет короче, чем у их сверстников без диабета<sup>2</sup>. Исследования по оценке наиболее значимых факторов риска разви-

<sup>1</sup> Национальный статистический отчет по сахарному диабету, 2014 // [www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf).

<sup>2</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai S.R., Kaptoge S. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

тия ССЗ продемонстрировали, что контроль показателей АД, уровня липидов и глюкозы в совокупности приводит к уменьшению суммарного количества сердечно-сосудистых заболеваний<sup>3</sup>.

Тяжелым осложнением длительного и своевременно не корректируемого течения СД является хроническая почечная недостаточность (ХПН) вплоть до развития терминальной стадии. Затраты на ее лечение в Великобритании исчисляются 65 тыс. фунтов в год. Результаты расширенных исследований (ADVANCE-ON) с десятилетним наблюдением доказали, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% ассоциируется со снижением частоты случаев развития терминальной стадии ХПН на 46%<sup>4</sup>.

Причина недостаточной эффективности лечения больных СД – клиническая инерция. Так, исследование Datalink, проведенное в Великобритании в условиях реальной клинической практики (n = 81 573), выявило, что пациенты с уровнем HbA1c 8,7% находились на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), с уровнем HbA1c 9,1% – на терапии двумя ПССП, с уровнем HbA1c 9,7% – тремя ПССП. Медиана времени до интенсификации терапии при HbA1c > 7% составила от двух до семи лет и более<sup>5</sup>.

Клиническая инерция является общемировой тенденцией. Под ней понимается неспособность инициировать и усилить терапию в ситуации, когда это клинически целесообразно. Это может привес-

ти к отрицательным индивидуальным и экономическим последствиям. Для сравнения докладчик рассмотрел две клинические ситуации: «Возьмем двух мужчин, страдающих СД 2 типа и имеющих аналогичные показатели во всем параметрам, при этом у одного из них недостаточный контроль гликемии, у второго – хороший. Продолжительность жизни последнего будет больше на 20%, количество осложнений сократится на 60%, затраты на лечение – на 20%».

Среди причин отсрочки интенсификации лечения указывают риск гипогликемии, увеличение массы тела, сложные схемы лечения, недостаточную приверженность пациента лечению, повышенную потребность во врачах, ресурсах (время, деньги) и др. Безусловно, наиболее важным является страх гипогликемии – три четверти врачей и столько же пациентов отдали бы предпочтение более интенсивной терапии, если бы не риск развития такого состояния.

Кроме того, гипогликемия патофизиологически связана со многими механизмами, которые обуславливают развитие сердечно-сосудистых осложнений (дисфункция эндотелия, воспаление, нарушение свертывания крови, реакция симпатoadренальной системы)<sup>6</sup>. Так, метаанализ шести исследований с участием более 900 тыс. больных СД 2 типа с периодом наблюдения от одного года до шести лет продемонстрировал, что тяжелая гипогликемия ассоциируется с повышенным риском развития

сердечно-сосудистых заболеваний.

«Следовательно, гипогликемия – это не только барьер для соблюдения пациентами схемы лечения, в том числе при ее интенсификации, но и проблема конечных клинических точек», – подчеркнул выступающий.

Именно поэтому необходима разработка новых стратегий терапии для достижения адекватного гликемического контроля с минимальным количеством побочных эффектов.

Идеальная фармакотерапия должна сочетать эффективность с устойчивостью действия, воздействовать на звенья патогенеза, минимизировать риски развития гипогликемии, увеличения массы тела, обладать хорошей переносимостью и быть удобной в применении.

Установлено, что причиной развития СД 2 типа являются патофизиологические дефекты. До недавнего времени их насчитывалось восемь, так называемый угрожающий октет: дисфункция альфа- и бета-клеток поджелудочной железы, снижение поглощения глюкозы мышцами, увеличение продукции глюкозы печенью и реабсорбции глюкозы почками, усиление липолиза жировой ткани, дисфункция нейромедиаторов головного мозга, дефицит инкретин/резистентность в желудочно-кишечном тракте (рис. 1)<sup>7,8</sup>. В настоящее время рассматривают уже 11 патофизиологических дефектов.

Все эти нарушения приводят к повышению уровня глюкозы в крови.

Эндокринология

<sup>3</sup> Nichols G.A., Joshua-Gotlib S., Parasuraman S. Independent contribution of A1C, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: an observational cohort study // J. Gen. Intern. Med. 2013. Vol. 28. № 5. P. 691–697.

<sup>4</sup> Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

<sup>5</sup> Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.

<sup>6</sup> Frier B.M., Scherthaner G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S132–S137.

<sup>7</sup> DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

<sup>8</sup> Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 2. P. 136–142.

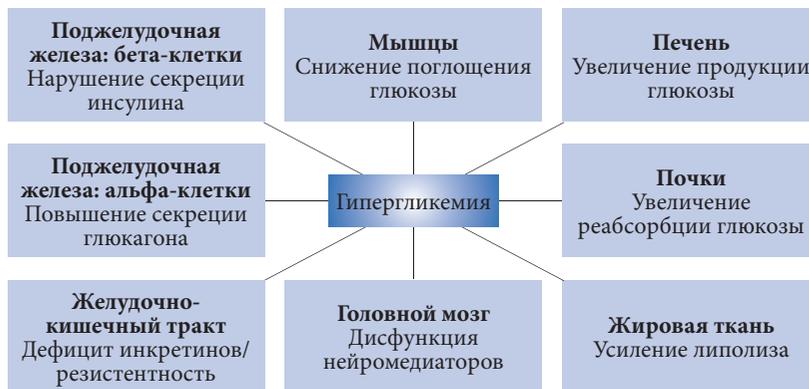


Рис. 1. Патофизиологические дефекты, лежащие в основе развития СД 2 типа

Большую часть патофизиологических проблем можно решить с помощью продления действия эндогенного глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), предотвращая быстрый распад ГПП-1 путем ингибирования ферментативной активности дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Может ли это привести к преимуществам в клинической практике?

В двухлетнем многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании эффективности ингибиторов ДПП-4 (идПП-4) алоглиптина и препарата сульфонилмочевины (ПСМ) глипизид при их комбинации с метформином установлено, что у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий и увеличения массы тела, чем добавление глипизид<sup>9</sup>.

Продemonстрированная в исследованиях эффективность алоглиптина может быть значительно выше в клинической практике, устойчивость результатов терапии – потенциально более значимой. В связи с этим, безусловно, будут представлять особый интерес результаты начатого в 2013 г. в США крупного проспективного исследования Grade, целью которого стало сравнение в долгосрочной перспективе эффективности основных сахароснижающих препаратов – идПП-4, ПСМ, агонистов рецепторов ГПП-1 (АР ГПП-1), базального инсулина – при назначении в комбинации с метформином. Результаты данного исследования позволят оценить преимущества и недостатки сахароснижающих средств, в том числе с позиции устойчивости их сахароснижающего действия. Превосходство идПП-4 перед ПСМ заключается прежде всего в их нейтральном воздействии

на массу тела и низком риске гипогликемий. Указанные эффекты, а также хорошая переносимость и удобство применения улучшают приверженность пациентов лечению, что в долгосрочной перспективе обуславливает и фармакоэкономическое преимущество. Эффективность и безопасность применения алоглиптина по сравнению с эффективностью и безопасностью применения плацебо при добавлении к ПСМ, метформину, пиоглитазону и инсулину изучалась в ряде исследований.

На основании полученных результатов был сделан вывод: на фоне терапии алоглиптином в сочетании с другими сахароснижающими препаратами отмечается низкая частота эпизодов гипогликемии. Она сопоставима с частотой гипогликемий при приеме плацебо. Добавление алоглиптина 25 мг к ПСМ, метформину, пиоглитазону и инсулину или к двойной комбинации инсулина и пиоглитазона сопровождалось снижением уровня HbA1c на 0,5–0,9%<sup>10–14</sup>.

Для оценки эффективности идПП-4 (алоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) в лечении пациентов с неконтролируемым СД 2 типа было выбрано более 6 тыс. статей, только 163 из них соответствовали критериям включения в метаанализ и 85 публикаций о 63 рандомизированных клинических исследованиях содержали достаточные данные для метаанализа. Сравнение разных видов терапии идПП-4 в ком-

<sup>9</sup> Del Prato S., Fleck P., Wilson C., Chaudhari P. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 6. P. 623–627.

<sup>10</sup> Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

<sup>11</sup> Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.

<sup>12</sup> Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.

<sup>13</sup> Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L. et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 12. P. 1145–1152.

<sup>14</sup> Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.

Эндокринология



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

бинации с метформином продемонстрировало сопоставимую их эффективность и безопасность. В частности, на фоне применения алоглиптина уровень HbA1c уменьшился на 0,68%, линаглиптина – на 0,57%, саксаглиптина – на 0,61%, ситаглиптина – на 0,64%, вилдаглиптина – на 0,59%<sup>15</sup>.

Данные исследований позволили сделать вывод, что алоглиптин обеспечивает аналогичное снижение значений HbA1c у пациентов как старше, так и моложе 65 лет.

Оценка профиля эффективности и безопасности сахароснижающей терапии очень важна у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с наличием у них большого количества сопутствующих патологий, в том числе ХПН. Так, японские исследователи установили, что у более 60% больных СД 2 типа старше 70 лет, страдающих ХПН, на фоне применения ПСМ и даже инсулина повышается частота гипогликемий, требующих госпитализации<sup>16</sup>.

Риск развития гипогликемии у больных СД 2 типа с заболеваниями почек ограничивает терапевтические возможности. Для таких пациентов наиболее предпочтительными считаются экзогенный инсулин и иДПП-4. Одно из ключевых преимуществ последних – низкий риск развития гипогликемических состояний<sup>17</sup>.

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) существенно ужесточило требования к одобрению гипогликемических средств. Причиной стали данные метаанализа, опубликованные в 2007 г. При проведении

работы была выявлена ассоциация между применением розиглитазона и повышением риска сердечно-сосудистой смерти. В связи с этим FDA рекомендовало проводить оценку сердечно-сосудистой безопасности зарегистрированных и разрабатываемых гипогликемических препаратов на основании широкомасштабных исследований фаз II и III с учетом верхней границы двустороннего 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для расчета относительного риска (ОР). Достижение верхней границы < 1,3 (общее соотношение риска и пользы) является достаточным основанием, чтобы одобрить препарат для применения.

В настоящее время завершены три крупных исследования по оценке влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы: саксаглиптина (SAVOR-TIMI), алоглиптина (EXAMINE) и ситаглиптина (TECOS). Исследование EXAMINE отличалось от других исследований составом участников. Это были пациенты, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до включения в исследование.

В качестве первичной конечной точки (MACE) в исследованиях выбрана частота крупных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт). Все три исследования достигли своих первичных конечных точек, продемонстрировав безопасность иДПП-4 у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе<sup>18</sup>.

Вторичная конечная точка – частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН).

В исследовании SAVOR-TIMI терапия саксаглиптином ассоциировалась с небольшим, но достоверно значимым повышением частоты госпитализаций по сравнению с приемом плацебо (3,5 против 2,8% (ОР 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51),  $p = 0,007$ ). Исследование TECOS не выявило увеличения частоты госпитализаций (ОР 0,98 (95% ДИ 0,89–1,08)).

В исследовании EXAMINE независимо от статуса пациента (с СН или без СН) был продемонстрирован сходный с плацебо профиль безопасности алоглиптина как в отношении первичной конечной точки, так и вторичной<sup>19</sup>. Согласно данным post-hoc анализа, прием алоглиптина не приводит к повышению частоты смерти и госпитализаций по поводу СН у пациентов с СН (ОР 0,90 (95% ДИ 0,70–1,17)) (рис. 2).

Сходная тенденция отмечалась при приеме алоглиптина пациентами с СД 2 типа без СН в анамнезе (ОР 1,14 (95% ДИ 0,85–1,54)) (рис. 3).

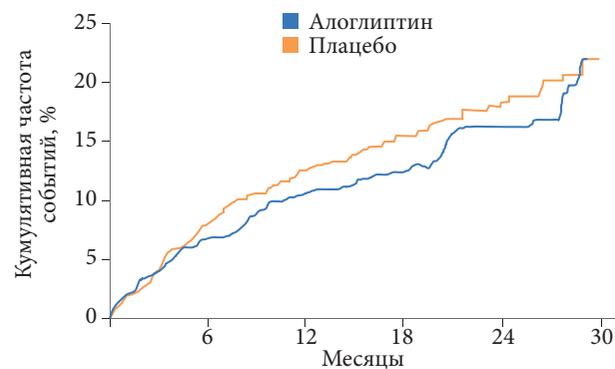


Рис. 2. Частота смертей и госпитализаций по поводу СН в группе пациентов с диагностированной СН на момент начала исследования

<sup>15</sup> Craddy P, Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison // *Diabetes Ther.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 1–41.

<sup>16</sup> Haneda M., Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 2. P. 338–341.

<sup>17</sup> Russo E., Penno G., Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 161–170.

<sup>18</sup> White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

<sup>19</sup> Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

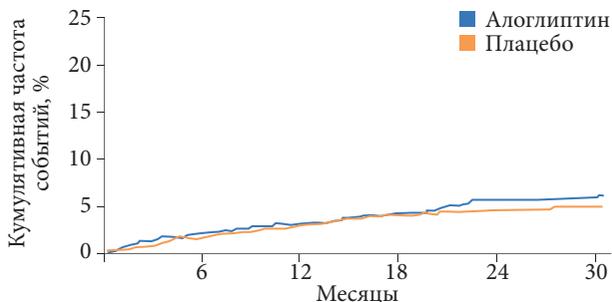


Рис. 3. Частота смертей и госпитализаций по поводу СН в группе пациентов, у которых СН не диагностирована на момент начала исследования

Отсутствие разницы между группами алоглиптина и плацебо по комбинированной точке сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН отмечалось и по всем квартилям BNP. Таким образом, результаты исследования EXAMINE продемонстрировали, что прием алоглиптина по сравнению с приемом плацебо не приводит к повышению риска

серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа из группы высокого сердечно-сосудистого риска (11,3 против 11,8% (ОР 0,96, верхняя граница ДИ 1,16)). Не было выявлено различий и в отношении риска наступления вторичной комбинированной конечной точки МАСЕ. Терапия алоглиптином не ассоциировалась с увеличением риска смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания и любых других причин, а также количества случаев развития СН или ухудшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СН в анамнезе. Важно и то, что эффективность иДПП-4 в комбинации с метформином у больных СД 2 типа в реальной клинической практике аналогична эффективности, продемонстрированной в клинических исследованиях. Профессор М. Эванс констатировал, что по алоглиптину собра-

на большая доказательная база. В программе клинических исследований по оценке эффективности и безопасности алоглиптина при добавлении к разным ПССП участвовало порядка 14 800 пациентов, включая пожилых лиц и лиц с нарушением функции почек. Терапию алоглиптином получили 2257 пациентов старше 65 лет; 5447 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести, 1290 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и 82 пациента с ХПН тяжелой степени или заболеванием на терминальной стадии. Алоглиптин – единственный из иДПП-4 с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью у больных СД 2 типа из группы очень высокого риска и у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром<sup>18, 20</sup>, – подчеркнул докладчик в заключение.



Профессор,  
д.м.н. Г.Р. Галстян

### Декада ингибиторов ДПП-4: какие результаты мы получили

Уже более одной декады иДПП-4 используются в мировой диабетологической практике. Свое выступление заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения

диабетической стопы Эндокринологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН начал с краткого экскурса в историю их создания. Впервые ДПП-4 была описана в 1966 г. К началу 1990-х гг. получены сведения о ее кинетических свойствах и специфичности. Незадолго до этого ГПП-1 признан самым сильным инкретиновым гормоном человека, а спустя несколько лет выявлена роль ДПП-4 в метаболизме ГПП-1. Позже были опубликованы работы, иллюстрирующие, что инфузия нативного ГПП-1 практически нормализу-

ет гликемию у пациентов с СД 2 типа на ранней стадии. Эти данные послужили обоснованием ингибирования ДПП-4 с целью повышения концентрации инкретиннов и улучшения контроля гликемии. В 1998 г. разработаны первые иДПП-4, в 2000 г. – проведены клинические исследования препаратов этой группы. Их результаты способствовали внедрению иДПП-4 в клиническую практику. Таким образом, иДПП-4 стали первыми ПССП, созданными на проспективной основе<sup>21-29</sup>. Целесообразность использования инкретин-направленной терапии обусловлена ее способностью вли-

<sup>20</sup> Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 12. P. 1239–1246.

<sup>21</sup> La Barre J., Still E.U. Studies on the physiology of secretin // Am. J. Physiol. 1930. Vol. 91. P. 649–653.

<sup>22</sup> McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965. Vol. 25. № 10. P. 1317–1324.

<sup>23</sup> Unger R.H., Eisentraut A.M. Entero-insular axis // Arch. Intern. Med. 1969. Vol. 123. № 3. P. 261–266.

<sup>24</sup> Kreymann B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man // Lancet. 1987. Vol. 2. № 8571. P. 1300–1304.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ять на одно из звеньев патогенеза СД – дисфункцию бета-клеток. Установлено, что ГПП-1, обеспечивая разными механизмами глюкозорегулирующую, метаболическую функцию, в то же время влияет на хроническую дисфункцию бета-клеток за счет усиления биосинтеза инсулина<sup>30</sup>. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что АР ГПП-1 и иДПП-4 способны снизить активность апоптоза бета-клеток. В связи с этим выдвинуто предположение, что их использование предотвратит прогрессирование заболевания.

На сегодняшний день описано уже 11 звеньев патогенеза СД 2 типа. В центре внимания – снижение функции бета-клеток, которое заключается не только в снижении секреции инсулина, но и в дефекте секреции альфа-клеток, повышенной продукции глюкагона.

Инкретин-направленная терапия влияет на большинство звеньев патогенеза: в семи из них определенная роль отводится именно инкретинам. Если к такому лечению добавить метформин, воздействие будет оказываться уже на десять патогенетических звеньев<sup>31</sup>.

Комбинация иДПП-4 с метформином характеризуется синергизмом действия в отношении уровня ГПП-1<sup>32</sup>. Применение метформина может привести к увеличению продукции ГПП-1 L-клетками. Одна-

ко, поскольку пептидазы находятся в непосредственной близости от места продукции ГПП-1 и подвергаются деградации, указанное действие при использовании метформина в виде монотерапии практически не проявляется. При добавлении иДПП-4 к метформину секреция ГПП-1 повышается, активность гормона увеличивается. При монотерапии иДПП-4 концентрация активной фракции ГПП-1 ниже, чем при его использовании в сочетании с метформином.

Синергизм действия двух препаратов позволяет рассчитывать на больший сахароснижающий потенциал. Поскольку метформин и иДПП-4 характеризуются низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела, их преимуществ в отношении гликемического контроля не сопряжены с ухудшением прогноза в отношении этих двух показателей.

В настоящее время зарегистрировано девять препаратов класса иДПП-4, однако только пять из них – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин – назначаются активно. Ингибиторы ДПП-4 различаются по своей химической структуре, метаболизму, экскреции, периоду полувыведения, что предопределяет дозу и кратность приема (таблица)<sup>33</sup>, но не эффективность и безопасность.

В отношении последних показателей существенных различий между сахароснижающими препаратами данного класса не наблюдается.

По словам профессора Г.Р. Галстяна, сегодня иДПП-4 и ПСМ являются конкурирующими группами. Проведенный метаанализ подтвердил, что по динамике снижения HbA1c, достижению его целевых значений иДПП-4 и ПСМ демонстрируют паритетные результаты, однако по риску увеличения массы тела и частоте гипогликемий показатель терапии ПСМ выше в два и пять раз соответственно<sup>34</sup>.

Первым долгосрочным исследованием, в котором сравнивались эффективность и безопасность иДПП-4 и ПСМ в комбинации с метформином, стало двухлетнее рандомизированное двойное слепое исследование ENDURE. Оно доказало преимущество иДПП-4 перед ПСМ. Пациенты были рандомизированы на три группы: алоглиптин 12,5 мг/сут (n = 880), алоглиптин 25 мг/сут (n = 885), глипизид 5–20 мг (n = 874).

К 104-й неделе снижение уровня HbA1c в группе глипизиды составило 0,59%. В группах алоглиптина 12,5 и 25 мг – -0,68 и -0,72% соответственно (рис. 4).

Кроме того, терапия алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг сопровождалась более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак

<sup>25</sup> Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1 // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 1992. Vol. 89. № 18. P. 8641–8645.

<sup>26</sup> Nauck M.A., Kleine N., Orskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // Diabetologia. 1993. Vol. 36. № 8. P. 741–744.

<sup>27</sup> Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 3. P. 952–957.

<sup>28</sup> Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // Diabetes. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.

<sup>29</sup> Hopsu-Havu V.K., Glenner G.G. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide // Histochemie. 1966. Vol. 7. № 3. P. 197–201.

<sup>30</sup> Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 10. P. 2929–2940.

<sup>31</sup> Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer // Diabetologia. 2011. Vol. 54. № 2. P. 219–222.

<sup>32</sup> D'Alessio D.A., Denney A.M., Hermiller L.M. et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 1. P. 81–88.

<sup>33</sup> Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 1. P. 7–18.

<sup>34</sup> Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes // JAMA. 2010. Vol. 303. № 14. P. 1410–1418.



Таблица. Фармакологические свойства иДПП-4

Ингибиторы ДПП-4	Химическая структура	Метаболизм	Выведение	T <sub>1/2</sub> , ч	Доза, мг
Ситаглиптин	В основе структура бета-аминокислоты	Метаболизируется незначительная часть препарата	Почки (~ 80% в неизменном виде)	8–24	100 (один раз в сутки)
Вилдаглиптин	Цианопирролидин	Гидролизуется с образованием неактивных метаболитов (P450-независимый метаболизм)	Почки (22% в неизменном виде, 55% в виде метаболитов)	11/2–41/2	50 (два раза в сутки)
Саксаглиптин	Цианопирролидин	Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (через P450 3A4/5)	Почки (12–29% в неизменном виде, 21–52% в виде метаболитов)	2–4 (для исходного) 3–7 (для метаболитов)	5 (один раз в сутки)
Линаглиптин	В основе структура ксантина	Метаболизируется незначительная часть препарата	Кишечник (> 70% в неизменном виде) Почки < 6%	10–40	5 (один раз в сутки)
Алоглиптин	Модифицированный пиримидиндион	Метаболизируется незначительная часть препарата	Почки (> 70% в неизменном виде)	12–21	25 (один раз в сутки)

по сравнению с терапией глипизидом, достигнутый результат сохранялся на протяжении двух лет<sup>35</sup>. Большинство пациентов группы глипизида оказались на минимальной или средней дозе препарата. Почему при утрате гликемического контроля исследователи не увеличивали дозу препарата? Ответ прост: они старались избежать повышения частоты гипогликемических эпизодов. Последние отмечались у 23,2%

пациентов, принимавших глипизид (против 2,5 и 1,4% пациентов, принимавших алоглиптин в дозах 12,5 и 25 мг соответственно) (рис. 5). Фактически исследователи были ограничены в возможности интенсифицировать терапию, чтобы не спровоцировать развитие гипогликемических состояний. Далее профессор Г.Р. Галстян проанализировал результаты исследований EXAMINE<sup>18</sup>, SAVOR-TIMI<sup>36</sup>

и TECOS<sup>37</sup>. Выступающий отметил, что существуют определенные сложности в попытке их сравнить. Прежде всего потому, что различаются характеристики включенных в них больных: в исследовании EXAMINE участвовали пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда за 15–90 дней до рандомизации; в исследовании SAVOR-TIMI – пациенты с ССЗ или факторами риска их развития; в исследовании TECOS – пациенты, страдающие ССЗ. Следовательно, в исследовании EXAMINE приняли участие самые тяжелые с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых событий пациенты. Еще одним важным аспектом, по мнению профессора Г.Р. Галстяна, является различие верхних границ исходного уровня HbA1c – 11,0% (EXAMINE), 12,0% (SAVOR-TIMI) и 8,0% (TECOS).

Во всех трех исследованиях по основным конечным точкам были достигнуты паритетные результа-

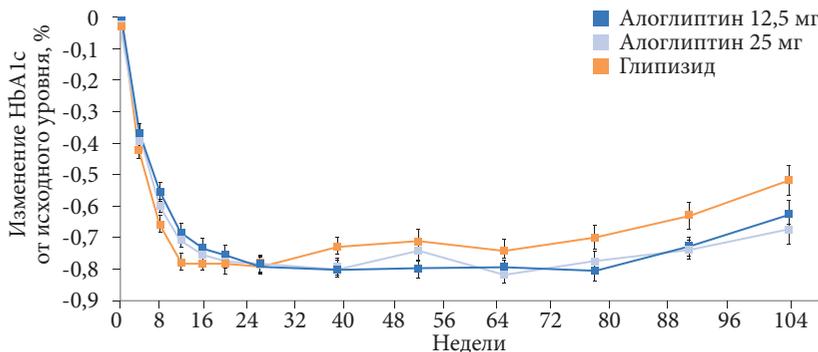


Рис. 4. Эффективность и устойчивость результатов терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом

<sup>35</sup> Del Prato S., Camisasca R., Wilson C. et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin // 73<sup>rd</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2013. Poster 66-LB. P. LB18.

<sup>36</sup> Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.

<sup>37</sup> 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.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ты, которые подтвердили общую сердечно-сосудистую безопасность иДПП-4. Однако они не дали окончательного ответа на вопрос – можно ли рассчитывать на плейотропные эффекты такой терапии?

Именно поэтому большой интерес представляют данные ряда регистров больных СД, в частности шведского. В популяционном шведском исследовании анализировались истории болезней 52 760 пациентов с СД 2 типа, которым назначались ПСМ и метформин или иДПП-4 и метформин в период с 2006 по 2013 г.<sup>38</sup> Более высокая частота гипогликемий отмечена в группе ПСМ и метформина. Согласно оценке исходов заболевания среди пациентов, получавших ПСМ и метформин, чаще фиксировались фатальные и нефатальные события, хотя это были больные без ССЗ в анамнезе.

Данные наблюдательного исследования с участием 127 555 пациентов с СД 2 типа, опубликованные в Европейском кардиологическом журнале (*European Heart Journal*) и основанные на оценке сердечно-сосудистой безопасности терапии разными классами сахароснижающих препаратов, показали, что терапия иДПП-4 не ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по причине СН, по крайней мере по сравнению с ПСМ<sup>39</sup>.

Результаты метаанализа крупных рандомизированных исследований также продемонстрировали нейтральный эффект иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы при СД 2 типа<sup>40</sup>.

«Сегодня особый интерес вызывает сравнение двух классов препаратов – иДПП-4 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – в лечении сахарного диабета и предупреждении его осложнений», – отметил выступающий. Для назначения иДПП-4 лучшими кандидатами считаются лица пожилого возраста, лица с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку препараты указанной группы не имеют ограничений в применении по скорости клубочковой фильтрации (СКФ)<sup>41</sup>. При этом с осторожностью следует назначать иДПП-4 больным, имеющим в анамнезе панкреатит. Ингибиторы НГЛТ-2 лучше назначать пациентам с СН, ожирением. В то же время их не следует рекомендовать лицам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, риском развития кетоацидоза, пациентам старшей возрастной группы<sup>42</sup>.

«Речь идет не о конкуренции этих двух классов препаратов, а о расширении терапевтических возможностей. В ряде случаев можно рассматривать целесообразность комбинированного их назначе-

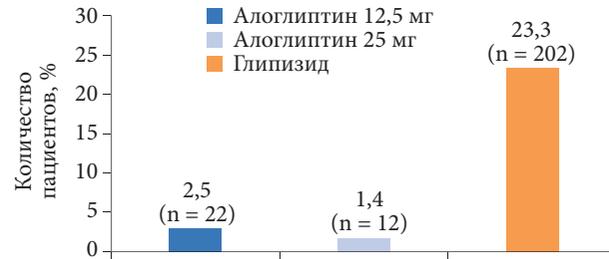


Рис. 5. Частота гипогликемий на фоне терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом

ния», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Особая категория больных – лица пожилого и старшего возраста. Возраст считается одним из драйверов развития СД 2 типа. Во многих странах Европы и США рост числа больных СД 2 типа старшего возраста за последние 10–20 лет обусловлен значительным снижением сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них<sup>43</sup>. В российской когорте больных СД 2 типа представительство пациентов старшего и пожилого возраста также велико<sup>44</sup>.

Возраст также считается одним из факторов риска развития гипогликемических состояний. Данные исследования ACCORD свидетельствуют, что у больных старше 65 лет один год жизни ассоциируется с увеличением риска тяжелых гипогликемий на 5%<sup>45</sup>. Именно в этой когорте смертность была наиболее высокой. Она была связана с тяжелыми гипогликемиями<sup>46</sup>.

<sup>38</sup> Eriksson J.W., Bodegard J., Nathanson D. et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016. Vol. 117. P. 39–47.

<sup>39</sup> Fadini G.P., Avogaro A., Degli Esposti L. et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database // *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 36. № 36. P. 2454–2462.

<sup>40</sup> Savarese G., Perrone-Filardi P., D'Amore C. et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 181. P. 239–244.

<sup>41</sup> Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes // *Clin. Pharmacokinet.* 2015. Vol. 54. № 1. P. 1–21.

<sup>42</sup> Scheen A.J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // *Clin. Pharmacokinet.* 2015. Vol. 54. № 7. P. 691–708.

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Программа клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории РФ // [aston-group.org/aston-clinical/klinicheskie-registriyi-pacientov/saxarnyj-diabet.html](http://aston-group.org/aston-clinical/klinicheskie-registriyi-pacientov/saxarnyj-diabet.html).

<sup>45</sup> Greco D., Pisciotto M., Gambina F., Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010. Vol. 118. № 4. P. 215–219.

<sup>46</sup> Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M. et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study // *BMJ.* 2010. Vol. 340. ID b4909.

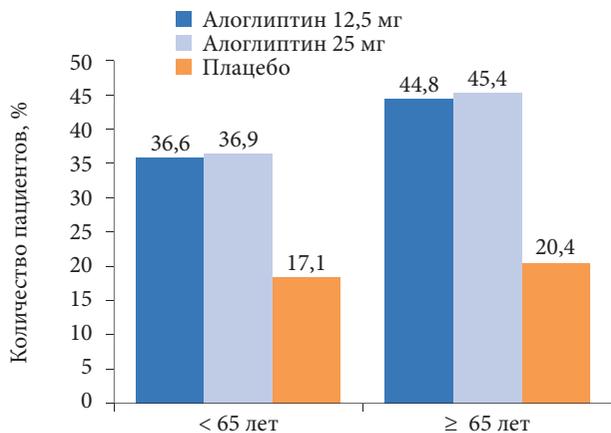


Рис. 6. Достижение целевого уровня HbA1c ≤ 7,0% у пациентов в возрасте ≥ 65 лет на фоне терапии иДПП-4

В данной группе больных часто отмечается нарушение функции почек<sup>47</sup>.

У лиц с СД риск развития деменции значительно выше, чем у лиц без СД<sup>48</sup>.

Назначение таким пациентам терапии, способной увеличить риск гипогликемий, может привести к ухудшению их состояния и приверженности лечению.

Исследования, касающиеся возрастной категории пациентов старше 65 лет, проведены в отношении всех иДПП-4. Сравнительный анализ шести рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по алоглиптину в дозах 12,5 и 25 мг с участием 2366 больных СД 2 типа продемонстрировал преимущество терапии иДПП-4 у пациентов старше 65 лет (рис. 6). Целевого уровня HbA1c ≤ 7,0% в группах алоглиптина 12,5 и 25 мг достигло большее количество па-

циентов старше 65 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста (44,8 и 45,4% против 36,6 и 36,9% соответственно)<sup>49</sup>.

В 52-недельном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании эффективности и безопасности алоглиптина по сравнению с глипизидом у пациентов 65 лет и старше была отмечена сопоставимая эффективность обоих режимов терапии. В то же время показано преимущество алоглиптина в отношении безопасности. Так, частота развития гипогликемии при приеме алоглиптина составила 5,4% случаев, глипизида – 26%<sup>50</sup>.

Еще одно преимущество инкретин-направленной терапии – влияние на риск переломов. Известно, что у лиц с СД риск переломов выше, чем у лиц без СД. Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение иДПП-4 уменьшает риск периферических переломов<sup>51,52</sup>.

Результаты многочисленных исследований, десятилетний опыт

успешного применения иДПП-4 способствовали тому, что сегодня препараты данного класса представлены и в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), и Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Примечательно, что эксперты РАЭ еще в 2011 г. рассмотрели возможность монотерапии иДПП-4 в дебюте заболевания у пациентов с HbA1c ≤ 7% в тех случаях, когда назначение метформина противопоказано, и комбинированной стартовой терапии в случае, если уровень HbA1c > 7,6%<sup>53</sup>.

«Ингибиторы ДПП-4 – это востребованный класс сахароснижающих препаратов, оказывающих влияние на патогенез заболевания и обладающих солидной доказательной базой в отношении сердечно-сосудистой и общей безопасности», – констатировал профессор Г.Р. Галстян.

## Заключение

Подводя итоги выступлений, профессор А.С. Аметов отметил, что десятилетие использования иДПП-4 – это целая эра инкретин-направленной терапии в диабетологии. Препараты, основанные на инкретиновом эффекте, помогают решать большую часть патофизиологических проблем, лежащих в основе развития СД. Ингибиторы ДПП-4

позволяют поддерживать физиологические концентрации глюкозы в крови, обладают устойчивым сахароснижающим действием, характеризуются низким риском развития гипогликемии. На фоне их приема не отмечается увеличения массы тела и риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, препараты данного класса хорошо переносятся. ☺

<sup>47</sup> Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // JAMA. 2007. Vol. 298. № 17. P. 2038–2047.

<sup>48</sup> Behl C. Berlin Institut. 2011 // www.berlin-institut.org/online-handbookdemography/population-dynamics/alzheimers-relateddementia.html. Accessed 09/12/14.

<sup>49</sup> Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R. et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies // J. Am. Geriatr. Soc. 2009. Vol. 57. № 11. P. 2011–2019.

<sup>50</sup> Rosenstock J., Wilson C., Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 10. P. 906–914.

<sup>51</sup> Monami M., Dicembrini I., Antenore A., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 11. P. 2474–2476.

<sup>52</sup> Grey A. Diabetes medications and bone // Curr. Osteoporos. Rep. 2015. Vol. 13. № 1. P. 35–40.

<sup>53</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 95–106.

# Випидия

АЛОГЛИПТИН



Реклама

## Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный<sup>1-3</sup> ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром<sup>4</sup>
- Уникальный<sup>1-3</sup> ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля<sup>5</sup>

1. Kodimuthali A. et al. Beilstein J Org Chem. 2010;6:71. 2. Baetta R., Corsini A. Drugs. 2011;71(11):1441-1467. 3. По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2016). 4. White W.B. et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335. 5. Del Prato S. et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1239-1246.

**Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ. Рег. номер: ЛП-002644 от 08.10.2014. МНН: алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии; или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину; или в качестве трёхкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном

и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжёлая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной

области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформинном и тиазолидиндионом.

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: апрель 2017

000 «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)  
[www.endocrinology.ru](http://www.endocrinology.ru)





# Как снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа? Выбор терапевтической тактики

Необходимость длительного применения противодиабетических лекарственных средств определяет высокую значимость их активности и безопасности в долгосрочной перспективе. Рассмотрению наиболее оптимальной терапевтической тактики, позволяющей снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа, был посвящен симпозиум, организованный компанией MSD в рамках III Всероссийского эндокринологического конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2 марта 2017 г.).



Профессор, д.м.н.  
А.С. Аметов

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа – комплексное, гетерогенное заболевание, развивающееся вследствие воздействия факторов окружающей среды (избыток потребления жиров/углеводов, снижение физической активности). Одним из значимых факторов, по словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Александра Сергеевича АМЕТОВА, является ожирение, которое обусловлено рядом мета-

## Вариабельность гликемии как предиктор достижения гликемического контроля и маркер прогноза у пациентов

болических нарушений и служит фундаментом для развития инсулинорезистентности.

Не вызывает сомнений и роль генетического фактора, запускающего нарушение «системы множественного равновесия».

До тех пор пока поджелудочная железа способна увеличивать секрецию инсулина, чтобы преодолеть инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе остается в норме. Однако с течением времени бета-клетки поджелудочной железы утрачивают способность поддерживать достаточный уровень секреции инсулина, что связано с нарастанием их дисфункции и апоптозом.

Дисфункция бета-клеток является следствием совокупности факторов, в первую очередь липотоксичности и глюкозотоксичности.

В исследовании L. Monnier и соавт. (2007) показано, что потере постпрандиального гликемического контроля предшествует ступенчатое ухудшение гликемии натощак, которое прогрессирует по мере увеличения продолжительности

СД 2 типа<sup>1</sup>. Нарастание гипергликемии натощак связано с повышенной продукцией глюкозы печенью или острой глюкозотоксичностью, которая и есть нарушение прандиальной регуляции.

Результаты исследования A. Ceriello (2003) продемонстрировали, что у больных СД 2 типа несколько раз в сутки изменяется уровень глюкозы в крови. Это ассоциировалось с трехразовым приемом пищи. Последствия постпрандиальной гипергликемии – активация тромбозов, окислительный стресс, поражение эндотелия, разрыв стенки сосудов и в конечном итоге развитие сердечно-сосудистых осложнений<sup>2</sup>.

Лечение СД 2 типа и предупреждение его осложнений – сложная, комплексная задача. Ее решением, по мнению докладчика, может стать «нейтрализация гипергликемии через понимание ее сути». Гипергликемия включает в себя повышение катаболизма липопротеинов высокой плотности, усиление аутоокисления глюкозы и инсулинорезистентности, нарушение

<sup>1</sup> Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 2. P. 263–269.

<sup>2</sup> Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications // Diabetologia. 2003. Vol. 46. Suppl. 1. P. M9–16.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

ранней фазы секреции инсулина, выведение триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, подавление процессов фибринолиза, снижение секреции оксида азота, лежащее в основе развития оксидативного стресса, нарушение свертывания крови.

Наряду с гипергликемией и глюкозотоксичностью не меньшую опасность представляет глюкозодефицит. Он влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений посредством повышения воспалительной реакции, нарушения свертываемости крови, дисфункции эндотелия, снижения реакции симпатoadrenalовой системы, приводящего к нарушению сердечного ритма и изменению гемодинамики. Доказано, что активация окислительного стресса, лежащего в основе развития большинства патологических процессов, также связана с колебаниями уровня глюкозы<sup>3</sup>. L. Monnier и соавт. установили, что колебания глюкозы в целом и в постпрандиальные периоды в частности оказывают более специфическое стимулирующее воздействие на окислительный стресс, чем хроническая устойчивая гипергликемия. Поэтому необходимо учитывать не только концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c), средние концентрации глюкозы, но и резкие ее перепады.

Роль variability глюкозы в развитии осложнений сахарного диабета продолжает изучаться<sup>4</sup>. По словам профессора А.С. Аметова, на сегодняшний день возможность оценки изменений на электрокардиограмме, связанных именно с variability глюкозы, предоставляет глюкокардиомониторирование, которое впервые было успешно апробировано сотрудниками кафедры эндокринологии РМАНПО. Профессор А.С. Аметов представил результаты рандомизирован-

ного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке variability гликемии на фоне применения ситаглиптина и плацебо у пациентов с СД 2 типа без адекватного контроля гликемии на фоне применения метформина, выполненного С.Г. Бутаевой (РМАНПО). Параметры, контролируемые на старте и в конце исследования, – антропометрические данные (масса тела, окружность талии (ОТ)), глюкоза в плазме крови натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ), HbA1c, индексы variability глюкозы (стандартное отклонение (SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), индекс длительного повышения гликемии (CONGA) и др.), рассчитываемые по результатам непрерывного мониторирования глюкозы (CGMS), общая антиоксидантная активность плазмы. В исследование были включены пациенты старше 56 лет, большую часть которых составили женщины. Стаж диабета – более пяти лет. Характеристика распределения гипергликемии/гипогликемии и нормогликемии в течение 72 часов по данным суточного мониторирования на момент включения в исследование показала, что гипергликемия занимала 60,0% суточного времени, гипогликемия – 0,0–0,13%. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая (n = 25) получала терапию по схеме: метформин 2 г в сутки и плацебо два раза в сутки; вторая (n = 25) – метформин 2 г в сутки и ситаглиптин 50 мг два раза в сутки. Период наблюдения составил четыре недели. Анализ динамики стандартных показателей углеводного обмена на старте и через четыре недели продемонстрировал преимущество терапии комбинацией «метформин + ситаглиптин»: снижение уровня HbA1c на 1,21% (с 7,91 до 6,7%). Использование комбина-

ции «метформин + плацебо» способствовало уменьшению значений HbA1c с 8,02 до 7,93%.

Оценка динамики структуры гликемического профиля показала достоверное увеличение доли нормогликемии – с 39,72 до 79,36% в группе терапии метформином и ситаглиптином (рис. 1).

В то же время в группе терапии метформином и плацебо увеличение доли нормогликемии оказалось незначительным – с 41,3 до 43,3%.

Комбинированное применение ситаглиптина с метформином (p < 0,05) повышению общей антиоксидантной активности плазмы с 1,78 до 2,25 ммоль/л. В то же время в группе терапии метформином и плацебо данный показатель даже несколько снизился – с 2,07 до 1,83 ммоль/л (рис. 2).

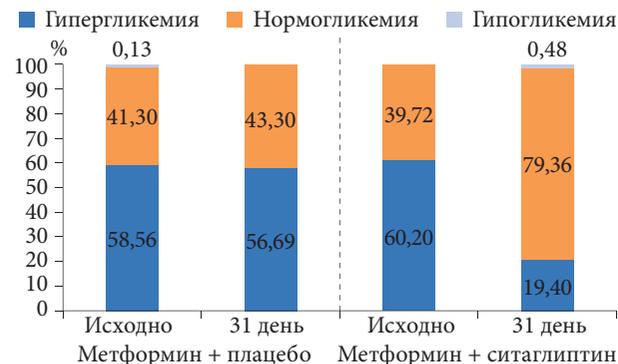


Рис. 1. Динамика структуры гликемического профиля на старте и через четыре недели терапии в группах «метформин + плацебо» и «метформин + ситаглиптин»

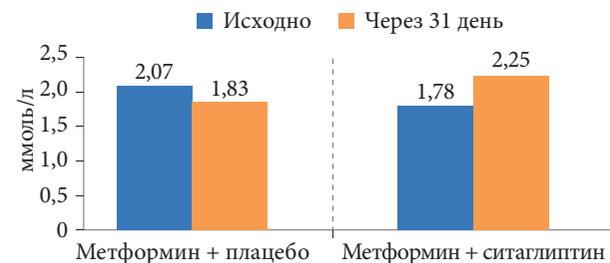


Рис. 2. Динамика общей антиоксидантной активности плазмы в группах «метформин + плацебо» и «метформин + ситаглиптин»

<sup>3</sup> Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes // JAMA. 2006. Vol. 295. № 14. P. 1681–1687.

<sup>4</sup> Siegelaar S.E., Holleman F., Hoekstra J.B., DeVries J.H. Glucose variability: does it matter? // Endocr. Rev. 2010. Vol. 31. № 2. P. 171–182.



Полученные результаты позволили сделать вывод: терапия комбинацией «метформин + ситаглиптин» по сравнению с терапией комбинацией «метформин + плацебо» приводит:

- ✓ к снижению ГПН, ППГ, HbA1c;
- ✓ улучшению структуры гликемического профиля с преобладанием периодов нормогликемии в течение суток (79,36%) по данным CGMS, уменьшению суточной вариабельности глюкозы по CONGA при отсутствии изменений MAGE и SD;
- ✓ уменьшению массы тела на 1,2 кг, ОТ на 4,8 см;
- ✓ увеличению общей антиоксидантной активности плазмы крови.

Чтобы продемонстрировать актуальность применения ситаглиптина в схеме лечения больных СД 2 типа, профессор А.С. Аметов рассмотрел два клинических случая.

*Клинический случай 1.* Пациентка К., 65 лет. Стаж СД 2 типа – 9 лет. Получает лечение метформином в дозе 1000 мг. На фоне проводимой терапии HbA1c составил 8,91%, ГПН – 8,27 ммоль/л, ППГ – 8,8 ммоль/л, масса тела – 77,5 кг, ОТ – 79 см, общая антиоксидантная активность плазмы – 1,91 ммоль/л.

Пациентке проведено CGMS в течение 72 часов. Установлено, что 60% времени она находилась в режиме гипергликемии, вариабельность гликемии обусловлена постпрандиальными пиками (MAGE 11,3 ммоль/л, SD 2,4 ммоль/л, CONGA 7,09 ммоль/л).

Схема лечения была изменена. К терапии метформином в дозе 1000 мг два раза в сутки добавлен ситаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки под контролем CGMS через месяц.

На фоне интенсификации лечения удалось достичь следующих показателей: HbA1c – 7%, ГПН – 6,8 ммоль/л, ППГ – 7,7 ммоль/л. Интенсификация терапии позволила уменьшить массу тела на 2,2 кг, ОТ на 1 см, повысить общую антиоксидантную активность плазмы на 0,56 ммоль/л.

Таким образом, у пациентки с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема максимальных доз метформина интенсификация терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) привела к постепенному снижению уровня HbA1c – на 1,91% за четыре недели. При этом отмечено значительное снижение амплитуды колебаний гликемии MAGE с 11,3 до 6,6 ммоль/л. Эпизодов гипогликемии зафиксировано не было.

Кроме того, проводимая терапия способствовала снижению массы тела.

*Клинический случай 2.* Пациент П., 66 лет. Стаж СД 2 типа – 7 лет, получает лечение метформином 1000 мг. На этом фоне уровень HbA1c составил 7,9%, ГПН – 13,8 ммоль/л, ППГ – 14,8 ммоль/л, масса тела – 85 кг, ОТ – 112 см, общая антиоксидантная активность плазмы – 1,39 ммоль/л.

Пациенту проведено CGMS в течение 72 часов, по результатам которого установлено, что 63% времени он находился в состоянии гипергликемии, вариабельность гликемии была обусловлена постпрандиальными пиками (MAGE 12,6 ммоль/л, SD 3,5 ммоль/л, CONGA 9,85 ммоль/л).

Назначено лечение: метформин в дозе 1000 мг два раза в сутки и ситаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки под контролем CGMS через месяц.

Через четыре недели результаты CGMS, проводимого в течение 72 часов, продемонстрировали положительное изменение структуры гликемического профиля. Интенсификация терапии ситаглиптином позволила существенно улучшить показатели гликемии, благодаря чему 88% суточного времени пациент находился в состоянии нормогликемии.



Профессор, д.м.н.  
Н.А. Петунина

### Обосновано ли раннее назначение комбинированной терапии?

Как отметила заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА, данные эпидемиологических исследований демонстрируют повышение заболеваемости СД 2 типа. При этом прирост пациентов отмечается не только в возрастной категории

от 40 до 64 лет (согласно данным США, их доля составляет 63% от общего числа заболевших), но и в возрастной категории от 17 до 39 лет (на их долю приходится 16% от общего числа больных)<sup>5</sup>. Важно и то, что около половины смертей (46,6%) регистрируется среди больных моложе 60 лет<sup>6</sup>.

В связи со сказанным выше не теряет актуальности персонализированный подход к управлению гипергликемией, который, в частности,

<sup>5</sup> Diabetes Public Health Resource // [www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fing1.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fing1.htm).

<sup>6</sup> Diabetes Atlas. IDF, 2015.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

предполагает постановку индивидуальных целей лечения, что нашло отражение в международных и российских клинических рекомендациях<sup>7,8</sup>. Кроме того, в соответствии с последними отечественными рекомендациями необходимо своевременное назначение комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Так, комбинация двух препаратов может использоваться для интенсификации лечения при неэффективности монотерапии либо у пациентов с HbA1c 7,6–9,0% на старте заболевания.

Более консервативного подхода придерживаются Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) (2015). Они рекомендуют назначать стартовую терапию двумя препаратами пациентам с исходным уровнем HbA1c  $\geq 9,0\%$ .

Установлено, что пациенты с СД 2 типа на монотерапии метформином сохраняют целевой уровень HbA1c в течение двух лет (средний показатель неудачи лечения – 17% в год). Эффективность монотерапии была выше у тех, кто стартовал с монотерапии метформином в течение трех месяцев после диагностирования заболевания (средний показатель неудачи лечения – 12,2% в год)<sup>9</sup>.

Терапевтический эффект монотерапии метформином напрямую зависит от его дозы, однако высокие дозы оказывают негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт у ряда больных СД 2 типа<sup>10</sup>. Американские исследователи доказали, что не только у пациентов с диагностированным диабетом, но и у пациентов с преддиабетом и недиагностированным диабетом нарушены функции почек в 32,9, 17,1 и 24,2% случаев соответственно<sup>11</sup>. Хроническая болезнь почек третьей стадии также ограничивает выбор метформина в качестве препарата первой линии. В этих случаях хорошей альтернативой являются ингибиторы ДПП-4.

Преимущества комбинированной терапии перед монотерапией метформином подтверждены систематическим обзором и мета-анализом 15 рандомизированных клинических исследований с участием 6693 пациентов с СД 2 типа. Был сделан вывод о том, что комбинированная терапия значительнее, чем монотерапия метформином, снижает уровень HbA1c<sup>12</sup>.

Потенциальные преимущества ранней комбинированной терапии<sup>13</sup>:

- ✓ более быстрое достижение гликемического контроля;
- ✓ возможность комбинировать пероральные сахароснижающие

препараты (ПСП) с взаимодополняющими механизмами действия;

- ✓ использование более низких доз препаратов.

Среди представленных на рынке комбинаций хорошую эффективность демонстрирует стандартная комбинация ингибитора ДПП-4 ситаглиптина с метформином. Так, стартовая терапия препаратом Янумет (ситаглиптин + метформин) в подгруппе пациентов, имевших исходно высокие значения HbA1c, по сравнению с монотерапией метформином привела к более выраженному снижению исходного уровня HbA1c  $> 11\%$  – на 3,6%<sup>14</sup>.

При этом стартовая терапия Януметом в меньшей степени сопровождалась нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, чем монотерапия метформином<sup>15</sup>.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 253 690 пациентов с СД 2 типа, проведенном в Великобритании, было показано, что применение ингибитора ДПП-4 связано с меньшим риском прекращения терапии по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины (ПСМ)<sup>16</sup>. Преимущество комбинации «ингибитор ДПП-4 + метформин» перед комбинацией «ПСМ + метформин» было обусловлено более значимым снижением количества эпизодов гипогликемий.

<sup>7</sup> Inzucchi S.E., Matthews D.R., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes Position Statement Writing Group. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 8. P. e128–129.

<sup>8</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. 2015.

<sup>9</sup> Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 3. P. 501–506.

<sup>10</sup> Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. Suppl. 6a. P. 15S–22S.

<sup>11</sup> Plantinga L.C., Crews D.C., Coresh J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 4. P. 673–682.

<sup>12</sup> Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.

<sup>13</sup> Bailey C.J., Blonde L., Del Prato S. et al. What are the practical implications for treating diabetes in light of recent evidence? Updated recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management // Diab. Vasc. Dis. Res. 2009. Vol. 6. № 4. P. 283–287.

<sup>14</sup> Engel S.S., Seck T.L., Gohl G.T. et al. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin // Endocr. Pract. 2013. Vol. 19. № 5. P. 751–757.

<sup>15</sup> Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.

<sup>16</sup> Rathmann W., Kostev K., Gruenberger J.B. et al. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 1. P. 55–61.

Эндокринология



Как долго удастся удерживать результат на фоне такой терапии?

Эффект применения ситаглиптина (Янувия) при СД 2 типа после пяти лет терапии оценивался G. Derosa и соавт.<sup>17</sup> Установлено, что терапия ситаглиптином (Янувия) характеризуется эффективностью и безопасностью в течение продолжительного времени. Добавление ситаглиптина к метформину приводило к более выраженному снижению HbA1c по сравнению с добавлением ПСМ и лучшему удержанию результата в ходе пятилетнего наблюдения.

Далее профессор Н.А. Петунина проанализировала результаты трех японских исследований по оценке динамики HbA1c через 12 месяцев терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа, проведенных в условиях реальной клинической практики<sup>18</sup>. В исследовании ASSET-K пациенты (n = 1073), наблюдавшиеся у врачей-эндокринологов, не получали препараты инсулина, только ПСП, в том числе ситаглиптин. В исследовании ASSIST-K пациенты (n = 854) получали ситаглиптин и могли получать другие ПСП и препараты инсулина. В исследовании ATTEST-K пациенты (n = 411) принимали ситаглиптин и могли получать другие ПСП и препараты инсулина.

Внутри исследований были значительные различия в характеристиках пациентов, в дозе ситаглиптина и использовании других сахароснижающих препаратов. Тем не менее во всех трех работах отмечалось значительное снижение HbA1c в течение года после терапии ситаглиптином.

Приведенные данные подтверждают эффективность интенсификации лечения СД 2 типа и раннего назначения комбинированной терапии.

Почему же тогда большое количество пациентов остается вне целевой зоны контроля?

По мнению профессора Н.А. Петуниной, проблема кроется в клинической инертности врачей. Клиническая инертность определяется как отсутствие шага интенсификации терапии у пациентов, не достигавших целей лечения.

Существует алгоритм определения клинической инертности при лечении пациента с СД. Безусловно, подход к больному старше 80 лет и с индексом коморбидности выше трех должен осуществляться по принципу «не навреди». Более молодым пациентам с HbA1c 7,0–11% в течение трех – шести месяцев должны быть проведены мероприятия по интенсификации терапии в виде добавления сахароснижающего препарата, а пациентам с HbA1c > 11% – в виде инсулина или двух и более ПСП. В противном случае речь идет о клинической инертности.

По оценкам экспертов, клиническую инертность в 20% случаев определяют факторы, связанные с системой здравоохранения, в 30% – пациенты и в 50% – врачи<sup>19</sup>. В канадском исследовании оценивалась клиническая инертность врачей-специалистов и врачей первичного звена в отношении пациентов с СД 2 типа с недостаточным гликемическим контролем<sup>20</sup>. Установлено, что только у 45% пациентов,

наблюдавшихся у специалистов, и у 37% пациентов, наблюдавшихся у врачей первичного звена, проведена интенсификация терапии, причем в большинстве случаев за счет более частого использования инсулина, то есть речь идет о поздней интенсификации лечения.

В то же время результаты ретроспективного когортного исследования базы данных Великобритании (1999–2012 гг.), проведенного S.K. Paul и соавт., продемонстрировали, что промедление с интенсификацией лечения пациента с СД 2 типа повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>21</sup>. Несвоевременная интенсификация сахароснижающей терапии на один год в сочетании с неудовлетворительным гликемическим контролем увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) на 67%, сердечной недостаточности (СН) – на 64%, инсульта – на 51%, комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений – на 62%.

Учитывая тот факт, что основной целью лечения СД является уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, единственный способ ее достижения – своевременная интенсификация терапии и длительное удержание адекватного гликемического контроля.

В настоящее время завершены три исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4: ситаглиптина (TECOS)<sup>22</sup>, саксаглиптина (SAVOR-TIMI)<sup>23</sup> и алоглиптина (EXAMINE)<sup>24</sup>. Продолжается исследование по оценке

<sup>17</sup> Derosa G., D'Angelo A., Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: efficacy after five years of therapy // Pharmacol. Res. 2015. Vol. 100. P. 127–134.

<sup>18</sup> Yuasa S., Sato K., Takai M.J. et al. Factor analysis of changes in hemoglobin A1c after 12 months of sitagliptin therapy in patients with type 2 diabetes // Clin. Med. Res. 2016. Vol. 8. № 6. P. 461–471.

<sup>19</sup> O'Connor P.J., Sperl-Hillen J.M., Johnson P.E. Clinical inertia and outpatient medical errors // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20513/.

<sup>20</sup> Shah B.R., Hux J.E., Laupacis A. et al. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 3. P. 600–606.

<sup>21</sup> Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. ID 100.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

сердечно-сосудистой безопасностью линаглиптина (CARMELINA). Во всех трех исследованиях первичные конечные точки – время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта – совпадают. Однако в исследовании EXAMINE анализ показателя «госпитализация вследствие СН» продемонстрировал его недостоверное увеличение (на 19%), а в исследовании SAVOR-TIMI – достоверное (на 27%) в отличие от исследования TECOS, в котором не было зафиксировано повышения риска госпитализаций по причине СН.

В связи с этим 5 апреля 2016 г. Управление контроля за качеством

продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) сделало заявление о необходимости внесения предупреждения о СН в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих саксаглиптин и алоглиптин.

Проведенный анализ оценки безопасности выявил, что сахароснижающие препараты, содержащие саксаглиптин и алоглиптин, повышают риск развития СН, в частности, у пациентов с заболеваниями сердца и почек. Кроме того, предполагается внести дополнительные рекомендации для пациентов и врачей: первым следует обратиться к врачу, если на фоне

приема этих препаратов развиваются симптомы СН, вторым – рассмотреть целесообразность отмены препарата у пациентов с СН и мониторировать их гликемию.

В заключение профессор Н.А. Петунина выделила следующие ключевые пункты:

- существуют убедительные доказательства в пользу индивидуализированных целей лечения и способов их достижения с помощью ранней комбинированной терапии;
- индивидуализация лечения требует сотрудничества врачей и пациентов, в том числе в преодолении клинической инертности.

### Остеопороз как недооцененное осложнение сахарного диабета

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектуры, приводящее к повышению хрупкости костей и высокому риску переломов. По словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных заболеваний Московского клинического научного центра, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашога Мукртымьяна, МКРТУМЯНА, медико-социальная значимость остеопороза (ОП) определяется в первую очередь переломами позвонков и костей периферического скелета, что обуславливает значительный рост инвалидизации и смертности. Еще в 2008 г. президент Международного фонда остеопороза J. Kanis

в ходе проведенных им исследований установил, что в случае перелома шейки бедра большинство летальных исходов отмечается в первые три – шесть месяцев после события, и 20–30% этих смертей абсолютно связаны с переломом как таковым, а не с его последствиями<sup>25</sup>. В 2012 г. в мире насчитывалось 200 млн лиц с остеопорозом, что позволило говорить об остеопорозе как о «безмолвной эпидемии неинфекционной болезни».

В соответствии с клинической классификацией выделяют первичный остеопороз (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический), на долю которого приходится 85% случаев, и вторичный, причинами которого могут стать эндокринные болезни (синдром Иценко – Кушинга, СД, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз и др.), болезни почек и органов пищеварения, генетические нарушения, ревматические заболевания и др.

Костное ремоделирование обеспечивают два основных типа клеток –



Профессор, д.м.н.  
А.М. Мкртымян

остеокласты, которые разрушают кальцинированный костный матрикс, и остеобласты, которые синтезируют новое вещество кости.

При СД нарушается баланс между остеокластами и остеобластами – разрушение костной ткани происходит заметно быстрее, чем ее синтез.

Профессором А.М. Мкртымьяном еще в 2000 г. была сформулирована теория патогенеза диабетического остеопороза. В его основе лежит хроническая гипергликемия, метаболический ацидоз, гипогликемия,

<sup>24</sup> White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.

<sup>25</sup> Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.



линемия или абсолютный дефицит инсулина в зависимости от типа сахарного диабета. Инсулин – это не просто регулятор углеводного обмена, а универсальный гормон, который принимает участие во всех видах обмена веществ. Он влияет на синтез коллагена I типа – основного компонента белкового матрикса кости, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), также участвующего в костеобразовании. Основными звеньями патогенеза остеопороза при СД считаются сниженная секреция инсулина, недостаток активных метаболитов витамина D, снижение всасываемости кальция в кишечнике, развитие вторичного гиперпаратиреоза, что нарушает механизм отрицательной обратной связи ПТГ-Са (ПТГ – паратгормон) и усиливает резорбцию костной ткани. Это согласуется и с современными представлениями о механизме развития заболевания костей при СД. Согласно последним данным, на хрупкость костей при СД 2 типа влияют неферментативное гликозилирование коллагена, снижение костного метаболизма, провоспалительное состояние, потеря инкретинного эффекта, жировое перерождение костного мозга, нарушение регуляции адипокинов, изменение сигнального пути инсулина и дефицит инсулина, изменение уровня IGF-1, метаболизма Са и ПТГ<sup>26</sup>. На риск переломов у больных диабетом оказывают влияние эпиде-

миологические факторы (возраст, пол), осложнения диабета (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), факторы, специфические для диабета (высокий уровень HbA1c, гипогликемия, ятрогенные эффекты), и связанные с ними падения.

Среди больных диабетом наиболее подвержены риску переломов женщины, которые составляют 51% от общего числа пациентов, и лица старше 50 лет<sup>27</sup>. Существенным фактором риска переломов у пациентов с СД 2 типа, связанных с падениями, является поражение органов-мишеней – глаз, стоп, почек, при этом внутренние факторы играют более значимую роль, чем внешние<sup>28</sup>.

У значительной части пациентов с диабетом имеются специфические для заболевания факторы риска переломов. Мультивариантный анализ риска переломов костей бедра в зависимости от уровня HbA1c у более 20 тыс. пожилых пациентов с СД 2 типа продемонстрировал повышенный риск перелома при HbA1c < 6% и > 7% и выше. Наиболее нейтральным и безопасным оказался уровень HbA1c в пределах 6–7%<sup>29</sup>.

В другом исследовании анализ оценки риска переломов вследствие падений в зависимости от наличия гипогликемии в группе пациентов с СД 2 типа старше 65 лет (n = 21 613) по сравнению с группой пациентов без гипогликемий показал более высокий риск переломов у первых<sup>30</sup>.

Почти 90% переломов бедра и запястья у пожилых пациентов с диабетом вызваны именно падением<sup>31</sup>. Играет ли ожирение протективную роль в поражении скелета?

По данным С. J. Rosen (2006)<sup>32</sup>, отношение к этому вопросу неоднозначное. Одни авторы приписывают ожирению протективную роль. Другие – рассматривают жировую ткань как гигантскую эндокринную ткань, вырабатывающую и провоспалительные цитокины, которые нарушают костеобразование. Такие цитокины, например, лептин, могут отрицательно влиять на минеральную плотность костной ткани. Гипергликемия, инсулинорезистентность, лежащие в основе развития СД 2 типа, ожирение могут оказывать неблагоприятное воздействие на костеобразование, повышая риск переломов.

При СД для предотвращения любых осложнений, в том числе такого недооцененного, каким является ОП, необходимо достичь компенсации углеводного обмена. Приоритетом в выборе препаратов должны стать их эффективность и безопасность в отношении побочных эффектов, в том числе риска переломов. Для некоторых гипогликемических препаратов, например ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) и тиазолидиндионов, была выявлена связь с повышенным риском переломов<sup>33</sup>. Однако положительный эффект в этом отношении де-

<sup>26</sup> Napoli N., Chandran M., Pierroz D.D. et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 13. № 4. P. 208–219.

<sup>27</sup> Liao C.C., Lin C.S., Shih C.C. et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2246–2252.

<sup>28</sup> Formiga F., Chivite D., Ruiz D. et al. Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: A multi-center study of 1225 patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109. № 2. P. 233–237.

<sup>29</sup> Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y. et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of taiwan diabetes cohort study // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30. № 7. P. 1338–1346.

<sup>30</sup> Kachroo S., Kawabata H., Colilla S.J. et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database // Manag. Care Spec. Pharm. 2015. Vol. 21. № 3. P. 243–253.

<sup>31</sup> Malabu U.H., Vangaveti V.N., Kennedy R.L. Disease burden evaluation of fall-related events in the elderly due to hypoglycemia and other diabetic complications: a clinical review // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 287–294.

<sup>32</sup> Rosen C.J., Bouxsein M.L. Support for and against the hypothesis that fat is protective for the skeleton // Nature Clinical Practice Rheumatology. 2006. Vol. 2. P. 35–43.

<sup>33</sup> Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

# Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.<sup>1,2,7</sup>

✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.\*<sup>3,4,5</sup>

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.<sup>3</sup>



# Янувия

первый партнер к метформину<sup>3</sup>



Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

**С осторожностью:** почечная недостаточность, панкреатит.

**Основные побочные эффекты:** гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях (связь с препаратом не установлена) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояния гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

**С осторожностью:** у пожилых.

**Основные побочные эффекты:** диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

\* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин



В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)<sup>8</sup>

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757
2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>
3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015
4. Archavaleta R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168
5. Valensi P et al., Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238
6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г.Москва, приложение № 1
7. <http://clinicaltrials.gov>
8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс, Россия, 115093, Москва, ул.Павловская, д.7, стр.1, БЦ «Павловский»  
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; [www.merck.com](http://www.merck.com) ДИАБ-1173008-0008 04.2016



Реклама

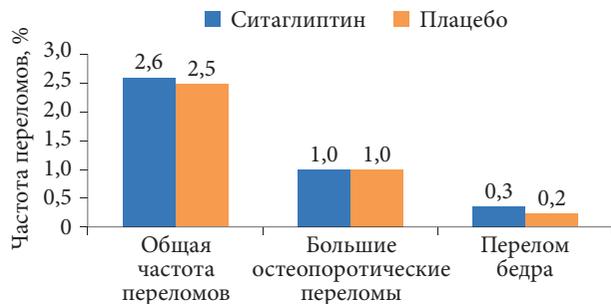


Рис. 3. Риск переломов среди пациентов исследования TECOS

монстрируют ингибиторы ДПП-4. По данным общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших применение противодиабетических препаратов в период 2008–2011 гг., лечение ингибиторами ДПП-4 может оказывать защитное действие на метаболизм костной ткани по сравнению с лечением ПСМ в добавление к метформину<sup>34</sup>. В американском популяционном когортном исследовании определялась независимая взаимосвязь между началом применения ситаглиптина и частотой остеопоротических переломов<sup>35</sup>. Согласно дизайну исследования при анализе использовалась национальная репрезентативная база данных страхового обслуживания США, в которую входили 72 738 застрахованных пациентов с СД 2 типа. Исследователи сравнивали частоту переломов костей бедра, клинических переломов позвонков, переломов проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела лучевой кости у пациентов, начавших принимать ситаглиптин, и у пациентов, его не использовавших. Медиана наблюдения составила 2,2 года, медиана возраста больных – 52 года, медиана уровня HbA1c – 7%. В сумме период наблюдения составил 181 139 пациенто-лет. Многомерный анализ показал, что ситаглиптин не связан с перелома-

ми (скорректированное отношение рисков 1,1 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,8–1,4,  $p = 0,7$ ). Однако, согласно анализу, терапия инсулином ( $p < 0,001$ ), препаратами сульфонилмочевины ( $p < 0,008$ ) и тиазолидиндионами ( $p = 0,019$ ) ассоциировалась с повышенным риском переломов.

В исследовании TECOS<sup>22</sup> по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина по сравнению с плацебо при их добавлении к стандартной терапии СД также изучалось влияние указанной терапии на риск переломов. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие увеличения риска переломов на фоне применения ситаглиптина, сопоставимое с применением плацебо, как в отношении общей частоты переломов (2,6 против 2,5%,  $p = 0,944$ ), больших остеопоротических переломов (1,0 против 1,0%,  $p = 0,779$ ), так и в отношении перелома бедра (0,3 против 0,2%,  $p = 0,747$ ) (рис. 3). Скорректированная частота этих переломов на 1000 пациенто-лет составила 8,7 и 8,6, 3,5 и 3,3, 0,8 и 0,7 соответственно.

Первый селективный ингибитор ДПП-4 Янувия (ситаглиптин) получил одобрение к применению в 2006 г. Уже через год, в 2007 г., на рынке появился препарат Янумет, представляющий собой фиксированную комбинацию ситаглиптина и метформина. В 2008 г. стартовало наиболее длительное исследование TECOS по оценке сердечно-сосудистых исходов терапии ситаглиптином, включившее более 14 тыс. пациентов из 38 стран. Результаты исследования, представленные 8 июня 2015 г. на конгрессе ADA, дали основание предположить, что ситаглиптин не оказывает влияния на развитие сердечно-сосудистых событий. Представленные позже данные подтвердили отсутствие повышенного риска переломов на фо-

не терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа.

ВОЗ разработан универсальный метод расчета десятилетнего абсолютного риска переломов – опросник FRAX, доступный любому врачу первичного звена, имеющему выход в Интернет. Однако, как отметил профессор А.М. Мкртумян, у пациентов с СД 2 типа существует повышенный риск переломов, который объясняется не более низкой плотностью костей, а их архитектурной. В связи с этим показатель FRAX нуждается в корректировке<sup>36</sup>. Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян сформулировал ряд выводов:

- остеопороз – недооцененное или незамеченное осложнение СД 2 типа, требующее ранней диагностики;
- при выборе сахароснижающей терапии нужно отдавать предпочтение препаратам, не повышающим риск переломов;
- ситаглиптин (Янувия) не связан с повышением риска переломов.

## Заключение

Учитывая тот факт, что основной целью лечения СД является уменьшение риска развития осложнений, единственным способом ее достижения заключается в своевременной интенсификации терапии, раннем назначении комбинированной терапии и длительном удержании адекватного гликемического контроля. Использование ситаглиптина (Янувия) на фоне терапии метформином или фиксированной комбинации «ситаглиптин + метформин» (Янумет) позволяет достигать и удерживать адекватный гликемический контроль, предотвращать развитие осложнений СД 2 типа и нежелательных явлений сахароснижающей терапии. ❁

<sup>34</sup> Choi H.J., Park C., Lee Y.K. et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study // Osteoporos. Int. 2016. Vol. 27. № 9. P. 2709–2715.

<sup>35</sup> Majumdar S.R., Josse R.G., Lin M., Eurich D.T. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 5. P. 1963–1969.

<sup>36</sup> Giangregorio L.M., Leslie W.D., Lix L.M. et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 2. P. 303–308.



6-9 СЕНТЯБРЯ 2017  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, "ЭКСПОФОРУМ"

# XXVII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ "РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА". СИМПОЗИУМ IFFS/RARЧ

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Подготовка к ВРТ
- Новые протоколы стимуляции яичников
- Культивирование гамет и эмбрионов
- Селекция сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Генетические аспекты ВРТ, ПГД
- Донорство гамет и эмбрионов
- Суррогатное материнство
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- ВРТ у пациентов с онкологическими заболеваниями
- Сохранение фертильности мужчин и женщин
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Эндоскопия в лечении женского бесплодия
- Эндометриоз и бесплодие
- Риски и осложнения ВРТ
- Анестезия для ВРТ
- Психология и этика в репродуктивной медицине
- Контроль качества в сфере ВРТ
- Социальные и экономические аспекты лечения бесплодия
- Экология и репродуктивная функция
- Новые технологии в репродукции: от эксперимента к практике

[www.rahr.spb.ru](http://www.rahr.spb.ru)

Организаторы:



Российская ассоциация  
репродукции человека



Международная федерация  
обществ фертильности  
(IFFS)



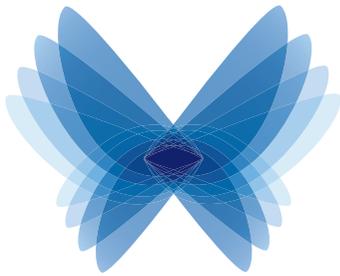
Журнал  
«Проблемы репродукции»

Конгресс-оператор:



Екатерина Антонова  
Тел: +7 (495) 960-21-90, доб. 122  
E-mail: eantonova@ctogroup.ru





# Восточноевропейский саммит акушеров, гинекологов и перинатологов

28–31 МАЯ 2017

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова

## Ключевые темы:

- Демография и репродуктивное здоровье. Вопросы контрацепции
- Оперативная гинекология. Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний
- Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности
- Гинекологическая эндокринология. Дискуссионные вопросы
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Стратегия и тактика
- Бесплодный брак. Новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Хирургия тазового дна
- Преэклампсия – важнейшая мультидисциплинарная проблема
- Эстетическая гинекология
- Инфекция и репродукция

### Организаторы



ФГБОУ ВО Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова



ФГБУ «Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
имени В.И. Кулакова»  
Минздрава России



Российское общество  
акушеров и гинекологов



Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

### При поддержке

### Контакты

#### По вопросам участия:

Ульяна Шапошникова  
obstetricssummit@ctogroup.ru  
8 (495) 646-01-55, доб. 143

#### По вопросам научной программы:

Ирина Лапина  
congress.moscow.05.17@gmail.com

Подробности и регистрация  
на сайте

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

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



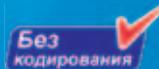
[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)





# ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ\*

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология  
Второй Шанс®

Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43  
[www.diabetes.ascensia.com.ru](http://www.diabetes.ascensia.com.ru)

Реклама

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



\*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.  
Caswell M, et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 1-7.

Contour  
plus  
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ