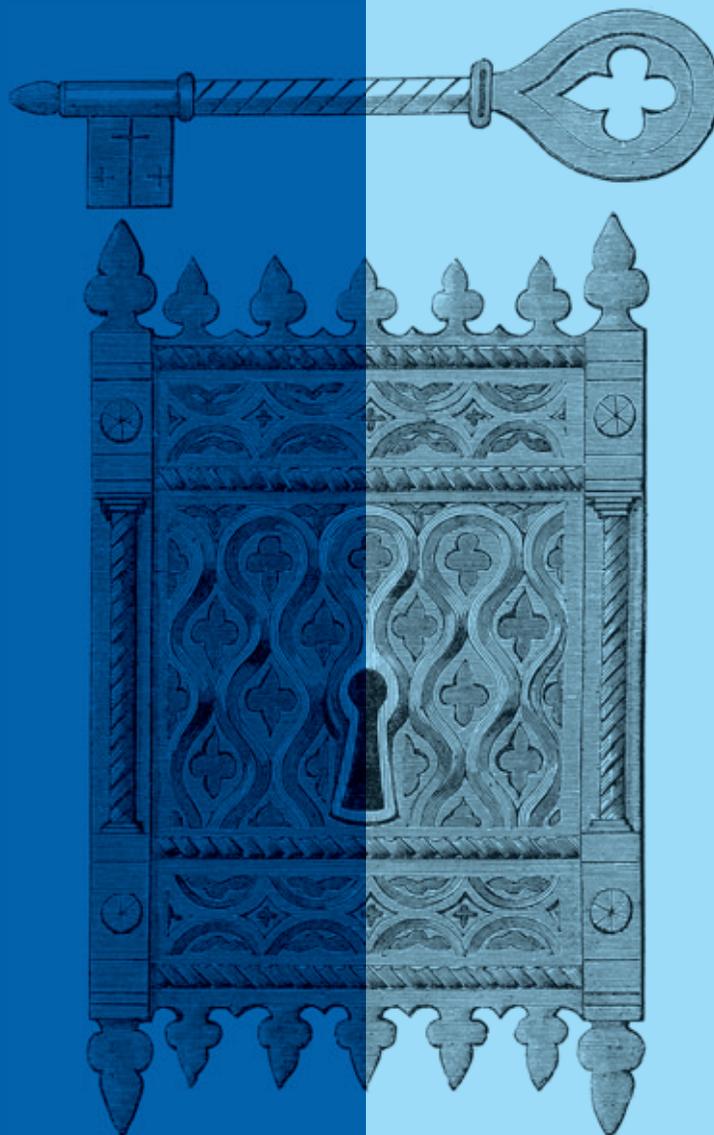


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

эндокринология, 2016



№

**12**

**Спецвыпуск**  
Сахарный диабет



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

Свежие выпуски и архив журнала

# Чтобы Ваши пациенты могли жить в привычном ритме!

ColourSure<sup>®</sup>  
ТЕХНОЛОГИЯ

## Представляем новый глюкометр OneTouch Verio<sup>®</sup> IQ с функцией выявления трендов гликемии

- Настройка индивидуальных границ целевого диапазона
- Цветной экран и подсветка зоны ввода тест-полоски
- Подзаряжаемый аккумулятор

Этот «умный глюкометр» поможет Вашим пациентам понять, как инсулин, питание и образ жизни влияют на их уровень глюкозы крови.

Узнайте больше:



8-800-200-83-53



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



**ONETOUCH<sup>®</sup>**

Навстречу жизни с каждым прикосновением

Эффективная  
фармакотерапия. 12/2016.  
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. 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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления «Эндокринология»**

А.М. МКРТУМЯН

**Редакционный совет направления «Эндокринология»**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

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

© **Агентство медицинской информации «Медфорум»**

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

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

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

- Н.А. ЧЕРНИКОВА: «„Амбулаторный гликемический профиль“ – возможность суточного непрерывного мониторинга глюкозы» 4
- Контроль диабета: время перемен 6

## Клиническая эффективность

- О.А. ШАВЛОВСКАЯ  
Эффективность тиактовой (альфа-липовоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии 8

## Лекции для врачей

- А.М. МКРТУМЯН  
Диабетон МВ – общепризнанный высокоэффективный и безопасный препарат сульфонилмочевины для моно- и комбинированной терапии с метформинном 16

## Медицинский форум

- Глюкометр OneTouch Verio® IQ: новые возможности выявления трендов гликемии с целью коррекции терапии и образа жизни пациентов на интенсивной инсулинотерапии 22
- Современные подходы к интенсификации пероральной сахароснижающей терапии: результаты российского наблюдательного исследования ESCALATION 26
- От контроля гликемии к реальной возможности сохранения жизни 30
- Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: последние достижения и пути их внедрения в клиническую практику 36
- Опыт, который имеет значение 44
- Оптимизация управления сахарным диабетом 2 типа: новые возможности в инкретиновую эру 54

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, 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

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.

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

- N.A. CHERNIKOVA: 'Outpatient Glycemic Profile – an Opportunity for Diurnal Non-Stop Glucose Monitoring' 4
- Diabetes Control: Time for Changes 6

## Clinical Efficacy

- O.A. SHAVLOVSKAYA  
Efficacy of Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid in Treatment of Diabetic Polyneuropathy 8

## Clinical Lectures

- A.M. MKRTUMYAN  
Diabeton MB – a Commonly Accepted High Efficiency and Safe Sulfonylurea-Based Drug for Monotherapy and Combined Application with Metformin 16

## Medical Forum

- Glucose Meter OneTouch Verio® IQ: New Opportunities for Revealing Glycemia Trends for Correcting Therapy and Life Style of Patients Obtaining Intensive Insulin Therapy 22
- Modern Approaches to Intensify Oral Glucose-Lowering Therapy: Results of the Russian Observational Study ESCALATION 26
- From Glycemic Control to Real Opportunity of Saving Life 30
- Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus: the Latest Advances and Their Introduction into Clinical Practice 36
- Experience That Matters 44
- Optimization of Managing Type 2 Diabetes Mellitus: New Opportunities During Incretin Era 54



Российский  
научный  
фонд



Эндокринологический  
научный центр

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ  
ШКОЛЫ ДЛЯ МОЛОДЫХ РОССИЙСКИХ УЧЕНЫХ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ  
РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОНДА (15-15-30032)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА

# НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

EDUCATIONAL COURSE

## NEW ADVANCES IN BONE RESEARCH

17-18 мая 2016 г., Москва  
17-18th of May 2016, Moscow

17-18  
МАЯ  
2016

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 17-18 мая 2016 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

АДРЕС: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3, Информационно-образовательный центр

Сайт мероприятия:  
[WWW.SPECIALIST.ENDOCRINCENTR.RU](http://WWW.SPECIALIST.ENDOCRINCENTR.RU)



Russian  
scientific  
foundation



Endocrinology  
research centre



## Н.А. ЧЕРНИКОВА: «„Амбулаторный гликемический профиль“ – возможность суточного непрерывного мониторинга глюкозы»



*О последних достижениях в области самоконтроля глюкозы в крови рассказывает Наталья Альбертовна ЧЕРНИКОВА, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, директор-координатор образовательных программ международной программы «Диабет».*

– Самоконтроль гликемии сегодня является неотъемлемой частью эффективного управления сахарным диабетом. В связи с этим изменяются рекомендации по проведению самоконтроля, совершенствуются системы измерения глюкозы в крови. Совсем недавно появилась система

**«Амбулаторный гликемический профиль». Наталья Альбертовна, в чем ее принципиальное отличие от существующих систем самоконтроля?**

– Самоконтроль уровня глюкозы в крови, проводимый с помощью глюкометра, – это разовое измерение в определенное время. Хорошо, когда гликемия измеряется по структурированному графику, например натощак, перед и после основных приемов пищи, перед сном и т.д. Это позволяет выявлять проблемы гликемического контроля. Однако у врача все равно не будет полной информации о колебаниях гликемии, влиянии на нее различных аспектов жизни пациента. Следовательно, трудно понять, что надо корректировать – образ жизни, терапию – и как.

**«Амбулаторный гликемический профиль» – это возможность суточного непрерывного мониторинга глюкозы. Это система, которая помогает и врачу, и пациенту увидеть существующие проблемы и оперативно отреагировать на них.**

**– Как формируется амбулаторный гликемический профиль пациента?**

– Наиболее оптимальный вариант – это когда пациент носит сенсор в течение 14 дней. На основе полученных данных с использованием частотных характеристик формируются кривые, отражающие распределение гликемии и позволяющие оценить параметры гипергликемии, гипогликемии, вариабельность глюкозы и спрогнозировать риски.

**– Как интерпретировать данные амбулаторного гликемического профиля?**

– Амбулаторный гликемический профиль состоит из пяти кривых. Центральная – медиана – показывает уровень глюкозы в каждой временной точке. 25-й и 75-й процентиля отражают 50% всех колебаний глюкозы (то есть 50% показателей были в этом диапазоне). 10-й и 90-й процентиля дают понимание об амплитуде максимальных и минимальных показателей, из чего можно сделать вывод о том, насколько высоки риски гипо- или гипергликемии.

**– Что такое модальный день?**

– Модальный день – это ноу-хау «Амбулаторного гликемического профиля». Все уже существующие системы дают картину данных по дням, эти дни накладываются друг на друга. Поэтому даже опытному врачу иногда непросто определиться с рекомендациями из-за отсутствия статистически достоверных и значимых закономерностей.

Модальный день отражает все, что происходило с пациентом за 14 дней, в понятном даже неспециалисту виде. Графики построены на основании средних показателей глюкозы. Последние получены из всех показателей, зафиксированных у пациента в режиме непрерывного мониторинга в течение двух недель.

**– Почему важна информация именно за 14 дней, а не три или семь?**

– Проводились исследования, которые позволили выявить любопытную тенденцию. Если взять графики мониторинга одного и того же пациента за три дня и за семь дней, они будут заметно отличаться друг от друга. При этом графики за 14 дней практически



## Актуальное интервью

полностью совпадают с графиками наблюдений в течение месяца или даже трех. Таким образом, на основании двухнедельных наблюдений мы можем прогнозировать характер гликемии у пациента на следующие три месяца.

**– Почему важно следить не только за текущим уровнем глюкозы в крови, но и за ее вариабельностью?**

– Текущее значение гликемии отражает уровень глюкозы на отдельно взятый момент. Если достигнут целевой показатель, у пациента хорошее настроение и есть желание продолжать работать над закреплением успеха. Вариабельность гликемии указывает на возможность осложнений. Очень высокая амплитуда колебаний – очевидный предиктор осложнений, в первую очередь микрососудистых. Однако есть исследования, подтверждающие влияние высокой вариабельности гликемии и на развитие макрососудистых осложнений. Следовательно, вариабельность глюкозы – компонент, который необходимо учитывать при управлении сахарным диабетом.

**– Как «Амбулаторный гликемический профиль» влияет на мотивацию пациента и возможность самоконтроля?**

– Мы еще ждем появления этой методики в России, однако опыт зарубежных коллег показывает, что ее применение положительно влияет на отношение пациента к заболеванию. Слепое ретроспективное мониторирование – инструмент для врача, который оценивает состояние пациента и дает заключение. Система персонального мониторирования, в частности «Амбулаторный гликемический профиль», делает пациента активным участником процесса управления диабетом. С ее помощью обученный пациент способен грамотно проанализировать ситуацию и понять, можно ли радоваться успехам, или еще предстоит поработать над тем,

чтобы они появились. Возможно, предпринять какие-то шаги в этом направлении.

**– Упрощает ли система работу врача-эндокринолога?**

– Несомненно. Видны ошибки, проблемы, есть понимание, как их решить и что изменить в терапии. Непрерывные кривые с данными за две недели во много раз превосходят по удобству восприятия данные в виде разорванных точек ручных измерений, к тому же часто не систематизированных.

**– Применение «Амбулаторного гликемического профиля» может помочь снизить риски развития осложнений сахарного диабета?**

– Если пациент, использующий «Амбулаторный гликемический профиль», будет отслеживать свои показатели, принимать меры для их коррекции, советоваться с врачом, шанс минимизировать риск развития осложнений, конечно, повышается.

**– Влияет ли использование системы на снижение уровня гликированного гемоглобина?**

– Получены данные, подтверждающие, что мониторирование гликемии и частый самоконтроль (от семи раз в сутки) ассоциируются со значительным снижением уровня гликированного гемоглобина. Возможность доступа к показателям уровня глюкозы до 200 раз в сутки, что позволяет делать «Амбулаторный гликемический профиль», напрямую коррелирует с достоверным снижением данного показателя.

**– Позволит ли система полностью отказаться от глюкометров и необходимости измерения гликированного гемоглобина?**

– От измерения гликированного гемоглобина – нет, потому что это интегральный показатель, отражающий состояние углеводного обмена за три-четыре месяца, который достаточно долго входил в клиническую практи-

ку. Я думаю, он останется и будет своеобразным ориентиром, критерием оценки долгосрочной стратегии лечения. Что касается глюкометров... Вряд ли произойдет полный отказ, однако частота использования значительно уменьшится.

**– Кто является целевым пользователем «Амбулаторного гликемического профиля»: пациент с сахарным диабетом первого типа или второго?**

– Я думаю, что «Амбулаторный гликемический профиль» будет интересен пациентам с диабетом обоих типов. Если говорить о приоритете, в первую очередь он необходим пациентам с сахарным диабетом первого типа: им требуется чаще измерять гликемию, а также пациентам, ведущим активный образ жизни или планирующим беременность. Людям более зрелого возраста картина колебаний глюкозы также будет полезна, в частности в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков.

**– Может ли «Амбулаторный гликемический профиль» избавить от посещения врача? Ведь пациент сам будет способен определить, как то или иное действие или событие повлияло на его состояние...**

– Пациентам необходимо посещать врача не только для того, чтобы им помогли подобрать дозу инсулина... Однако зависимость от врача, полагаю, станет менее сильной.

**– Как вы оцениваете будущее «Амбулаторного гликемического профиля»?**

– Не сомневаюсь, что система будет востребована как пациентами, так и врачами.

Следующий шаг в усовершенствовании самоконтроля – появление приложения, чтобы данные сенсора можно было считывать не специальным прибором, а с помощью смартфона или планшета. Чем меньше девайсов, тем лучше. ☺

Эндокринология



# Контроль диабета: время перемен

*Использование системы постоянного мониторинга уровня глюкозы совместно с «Амбулаторным гликемическим профилем» позволяет врачам быстро выявлять проблемные зоны и подбирать для пациентов адекватные схемы лечения.*

**Т**радиционные методы контроля диабета, такие как определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), самостоятельное измерение пациентами уровня глюкозы с помощью глюкометров и ведение дневников наблюдения, в настоящее время утрачивают актуальность вследствие низкой информативности: получаемые данные усреднены или ограничены. Так, анализ HbA1c показывает среднее значение глюкозы за последние два-три месяца. Как следствие, трудно оценить эффективность проводимой терапии.

Решить проблему позволит «Амбулаторный гликемический профиль» (Ambulatory Glucose Profile – AGP) – метод, разработанный Международной федерацией диабета<sup>1</sup>. Благодаря его использованию как врач, так и пациент получает более полное представление о степени контроля диабета: помимо уровня глюкозы в крови также фиксируются вариabельность гликемии, продолжительность эпизодов гипо- и гипергликемии. «Амбулаторный гликемический профиль» генерирует данные, необходимые для определения гликемического профиля, и представляет их в виде графика. Все это помогает установить причины изменения уровня глюкозы в крови<sup>2</sup> и более быстро принять обоснованное решение относительно проводимой терапии<sup>2</sup>. Своевременная коррекция терапии в свою

очередь предотвращает прогрессирование заболевания<sup>1</sup> и развитие его осложнений.

Указанное изменение в парадигме контроля диабета эксперты-эндокринологи обсудили на симпозиуме «Амбулаторный профиль глюкозы: новый стандарт для принятия взвешенных решений», организованном компанией Abbott в рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов.

Так, профессор отделения эндокринологии университета Вита-Салюте Сан-Рафаэль (Милан) Эммануэль БОСИ отметил: «В практике контроля диабета настало время перемен: в помощь оценке уровня гликированного гемоглобина приходят более информативные методики, которые позволяют проводить быстрый анализ стабильности и вариabельности уровня глюкозы для коррекции проводимой терапии. Сегодня постоянный мониторинг глюкозы в амбулаторной практике стал реальностью. Благодаря амбулаторному гликемическому профилю и системе непрерывного мониторинга врачи могут выявлять проблемы и быстро принимать необходимые меры».

«Самоконтроль гликемии является наиболее доступным методом в клинической практике. Пациентам, принимающим инсулин, необходимо часто измерять уровень глюкозы – три раза в сутки и более. Из-за болезненности метода измерения мотивация к са-

моконтролю снижается, – добавила Наталья ЧЕРНИКОВА, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, директор-координатор образовательных программ международной программы „Диабет“. – С появлением высокотехнологичных индивидуальных средств диагностики, таких как системы непрерывного мониторинга гликемии, становится возможным достижение нормального уровня глюкозы без снижения качества жизни пациентов». Европейские эндокринологи высоко оценили «Амбулаторный гликемический профиль». Среди преимуществ названы удобство, эффективность применения, легкость интерпретации результатов<sup>3</sup>.

«Компания Abbott на протяжении многих десятилетий занимается разработкой и внедрением технологий, помогающих значительно повысить качество жизни больных диабетом. Применение „Амбулаторного гликемического профиля“ для анализа уровня глюкозы поможет врачам и пациентам вместе сделать решающий шаг к успешному контролю диабета», – подчеркнула Ольга ФАТЕЕВА, руководитель подразделения средств диагностики диабета компании Abbott в России, странах СНГ и Балтии. 

Источник: [www.abbott.com](http://www.abbott.com),  
[www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru)

<sup>1</sup> Mazze R., Akkerman B., Mettner J. An overview of continuous glucose monitoring and the ambulatory glucose profile // Minn. Med. 2011. Vol. 94. № 8. P. 40–44.

<sup>2</sup> Mazze R., Strock E., Wesley D. et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis // Diabetes Technol. Ther. 2008. Vol. 10. № 3. P. 149–159.

<sup>3</sup> Matthaei S. Assessing the value of the Ambulatory Glucose Profile in clinical practice // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2014. Vol. 14. P. 148–152.



ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ассоциация эндокринологов Санкт-Петербурга

# Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии»

26–28 мая 2016 года

Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе **Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии»**, которая состоится **26–28 мая 2016 года**.

## ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- **Метаболический синдром** – междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Печень – основной орган для интервенции. Место бариатрической хирургии в лечении СД и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
- **Стандартные и неинвазивные инновационные методы контроля гликемии**
- **Острые и хронические осложнения СД** – командный подход к лечению и профилактике
- **Дефицит витамина D у детей и взрослых**. Классические и неклассические эффекты дефицита витамина D
- **Избранные вопросы гинекологической эндокринологии, эндокринные заболевания и беременность**
- **Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению заболеваний гипофиза, надпочечников и щитовидной железы**
- **Перинатальное программирование ожирения и других метаболических заболеваний**
- **Мультидисциплинарный подход к оказанию помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития**

## В рамках конференции планируется проведение симпозиумов

- Симпозиум «**Дофамин и гормоны**», совместно с Российской ассоциацией психонейроэндокринологии (РАПНЭ)
- Школа молодых ученых «**Избранные вопросы эндокринологии**»

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
(Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

### РЕГИСТРАЦИЯ:

Регистрационная форма доступна на сайте [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)  
до 28 мая 2016 года

В рамках конференции будет организована выставка медицинской техники и фармацевтической продукции. По всем вопросам участия в выставке обращаться в оргкомитет

### ОРГКОМИТЕТ:

отдел внешних связей  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России:  
тел./факс: +7 (812) 702 37 16, 702 37 17  
e-mail: [conference@almazovcentre.ru](mailto:conference@almazovcentre.ru)

Фонд Алмазова:  
тел.: +7 (812) 702 37 34, +7 (921) 418 12 88

e-mail: [fond-hmt@yandex.ru](mailto:fond-hmt@yandex.ru)  
Адрес для корреспонденции:

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии

О.А. Шавловская

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@mma.ru

*Тиоктовая кислота (ТК) – эндогенный антиоксидант. В организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В медицинской практике использование ТК в большей степени связано с развитием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальных патогенетических механизмах повреждения клеток и тканей. Одним из препаратов, активное вещество которого ТК, является Тиогамма. Эффективность данного препарата показана при лечении диабетической полинейропатии: снижались как выраженность клинических проявлений (боли, жжения, онемения, парестезии), так и электронейромиографические показатели. Схема применения Тиогаммы: внутривенные инфузии готового раствора в течение 10 дней (во флаконах 50 мг раствора для инфузий 12 мг/мл) с последующим назначением таблетированной формы (600 мг/сут) в течение 50 дней.*

**Ключевые слова:** тиоктовая кислота, альфа-липоевая кислота, антиоксидант, диабетическая полинейропатия

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота (ТК) – мощный липофильный антиоксидант. Поэтому она по праву считается золотым стандартом патогенетического лечения диабетической полинейропатии [1–3]. ТК синтезируется в организме и выполняет функцию коэнзима при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот [4–6]. Она представляет собой этилендиаминную соль альфа-липоевой кислоты, которая, являясь простетической группой мультиферментных комплексов, играет важную роль в метаболизме клетки. ТК как эндогенный антиоксидант связывает

свободные радикалы [4, 5, 7]. Именно этим свойством в первую очередь обусловлен возрастающий интерес клиницистов к ТК: открываются новые возможности в терапии заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежит дисбаланс окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Нормализация клеточного метаболизма происходит посредством инактивации свободных радикалов за счет их связывания SH-группами препарата [4]. ТК потенцирует противовоспалительное действие глюкокортикоидов и оказывает иммуностимулирующее воздействие. Кроме того, она близка по фарма-

кологическим свойствам к витаминам группы В и способна уменьшать уровень глюкозы в крови и увеличивать содержание гликогена в печени [5].

Использование ТК в медицинской практике связано с развитием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальных патогенетических механизмах повреждения клеток и тканей [8]. Антиоксидантный эффект ТК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, предотвращая таким образом его участие в перекисном окислении липидов [9]. ТК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и поддерживает работу других антиоксидантных звеньев организма [10]. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе «глутатион – убихинон» [2]. Выработка активных форм кислорода значительно возрастает при воспалении, иммунологических расстройствах, гипоксии, гипероксии, воздействии лекарств, излучении, дефиците антиоксидантов. ТК является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что и объясняет ее эффективность. Дополнительным ее преимуществом считается четко зафиксированный эффект утилизации глюкозы [11]. Высокая эффективность и патогенетическое действие ТК доказаны многочисленными эксперимен-



тальными и клиническими исследованиями. Так, М. Nagamatsu и соавт. (1995) [12] провели экспериментальное исследование эффективности альфа-липоевой кислоты на животных моделях (крысах) с стрептозотоцин-индуцированной диабетической нейропатией. Альфа-липоевую кислоту в дозах 20, 50 и 100 мг/кг вводили внутривенно пять раз в неделю через месяц после появления симптомов сахарного диабета. Оценивались показатели улучшения периферического кровотока, скорость проведения импульса по нерву. Скорость кровотока у крыс с диабетом снижалась на 50%, так же как и скорость проведения импульса по нервам. Через месяц применения альфа-липоевой кислоты в дозе 100 мг/кг (дозозависимый эффект) оба показателя нормализовались. Таким образом, на фоне лечения альфа-липоевой кислотой был продемонстрирован эффект уменьшения воздействия окислительного стресса на дистальные участки конечности.

В основе адекватного и рационального способа применения препаратов ТК лежат результаты таких исследований, как ALADIN I, II и III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY [13–18]. В них отрабатывались доза, кратность приема и длительность курса терапии (табл. 1).

К. J. Ruhnaу и соавт. (1999) [19] провели рандомизированное исследование эффективности перорального приема препарата ТК (600 мг/сут) у 12 пациентов с полинейропатией, развившейся на фоне сахарного диабета 2 типа, по сравнению с плацебо (n = 12). Длительность исследования составила три недели. Эффективность оценивалась по динамике нейропатической симптоматики (боли, жжения, парестезии, онемения). Авторы отметили положительную динамику и отсутствие значимых побочных реакций.

В рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования SYDNEY II анализировалась эффективность ТК у больных диабетической полинейропатией [13, 20]. Работа проводилась

**Таблица 1. Рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности препаратов ТК при диабетической периферической и кардиальной автономной нейропатии**

Название исследования	Число больных	Доза препарата, мг	Продолжительность применения
ALADIN I	328	100/600/1200	Три недели внутривенно
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	Два года перорально
ALADIN III	508	600 внутривенно/ 1800 перорально/плацебо	Три недели внутривенно, шесть месяцев перорально
DEKAN	73	800/плацебо	Четыре месяца перорально
ORPIL	24	1800/плацебо	Три недели перорально

с 2004 по 2006 г. В исследовании приняли участие 87 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении. Комплексное клиничко-нейрофизиологическое исследование пациентов продемонстрировало, что наиболее ранним электронейромиографическим показателем поражения чувствительного нерва при сахарном диабете является снижение потенциала действия. Уменьшение боли происходило со второй недели применения ТК в дозе 1800 мг/сут, с четвертой недели – в дозе 1200 мг/сут и только к пятой неделе – в дозе 600 мг/сут [13]. Был сделан вывод: внутривенное введение альфа-липоевой кислоты в течение трех недель способствует достоверному ослаблению нейропатических симптомов и объективной неврологической симптоматики. Учитывая дозозависимый характер развития побочных явлений, оптимальной признана доза 600 мг.

В другом исследовании у пациентов с диабетической полинейропатией (n = 24) на фоне трехнедельной терапии ТК в дозе 1800 мг в сутки уменьшились нейропатические симптомы и неврологический дефицит. Частота побочных эффектов в группах ТК и плацебо была сопоставимой [17].

В медицинской практике ТК представлена тремя солями: этилендиаминовой, трометамоловой и меглюминовой [21].

Одним из препаратов, активное вещество которого ТК, является Тиогама® (компания «Верваг Фарма», Германия). Тиогама® содержит меглюминовую соль ТК. В качестве солюбилизатора используется полиэтиленгликоль. Препарат подав-

ляет образование свободных радикалов, улучшает энергетический метаболизм нейронов, восстанавливает эндоневральный кровоток. Выпускается в виде таблеток, содержащих 600 мг препарата, и раствора для внутривенных инфузий во флаконах, содержащих 600 мг препарата.

Препарат в таблетированной форме назначается один раз в сутки в дозе 300–600 мг. Таблетка не разжевывается и запивается небольшим количеством жидкости.

Согласно данным исследования ALADIN I [15], действие альфа-липоевой кислоты в дозах 600 и 1200 мг на позитивные нейропатические симптомы практически не различается. При трехнедельном внутривенном введении побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще развивались при дозе 1200 мг (32,6%), чем при дозе 600 мг (19,8%) или при введении плацебо (20,7%). Был сделан вывод: доза 600 мг оптимальна и с точки зрения частоты развития побочных реакций, и с точки зрения клинической эффективности.

Основными механизмами действия Тиогаммы являются [2]:

1) влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов (участие в окислительном декарбоксилировании кетокислот) с активацией цикла Кребса: усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой и потребления кислорода, повышение основного обмена, нормализация глюконеогенеза и кетогенеза, торможение образования холестерина;

2) цитопротективное действие: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное



через системы витаминов С/Е, цистин/цистеин и глутатионовую), стабилизация митохондриальных мембран;

3) влияние на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы, иммуностропное действие, противовоспалительная и обезболивающая активность, связанная с антиоксидантным действием;

4) нейротропные эффекты: стимуляция роста аксонов, положительное влияние на аксональный транспорт, уменьшение негативного влияния на нервные клетки свободных радикалов, нормализация аномального поступления глюкозы к нерву, предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете;

5) гепатопротективное действие: накопление гликогена в печени, торможение накопления липидов в печени (при некоторых патологических состояниях), повышение активности ряда ферментов, улучшение функциональной активности печени;

6) дезинтоксикационное действие (фосфорорганические соединения, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

Тиогамама® показана для лечения заболеваний, сопровождающихся неврологической симптоматикой,

и прежде всего диабетической полинейропатии [5].

В настоящее время ТК, в частности Тиогамама®, считается наиболее эффективным средством терапии периферической полинейропатии, что подтвердили широкомасштабные многоцентровые многолетние исследования, такие как ALADIN [22]. Однако ТК вследствие ее антиоксидантной активности используется и в других областях медицины [9] (табл. 2).

Известно, что причиной снижения на 50–70% скорости инсулинзависимого трансмембранного переноса глюкозы при сахарном диабете является окислительный стресс. Дефицит альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом служит обоснованием применения препаратов ТК для лечения диабетической полинейропатии. Альфа-липоевая кислота повышает биодоступность глюкозы в инсулинзависимых и инсулиннезависимых тканях, увеличивает поглощение глюкозы периферическими нервами до нормального уровня, а также способствует повышению эндоневральных запасов глюкозы, что приводит к восстановлению энергетического метаболизма нервов. Считается, что назначение ТК целесообразно при инсулинрезистентных формах сахарного диабета [9]. В начале

лечения оптимальным является внутривенное капельное введение раствора альфа-липоевой кислоты в течение трех недель (15 капельниц) с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 600 мг один раз в день за 30–40 минут до еды в течение одного-двух месяцев [2].

Эффективность Тиогамамы при диабетической полинейропатии убедительно продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Так, Т. Танкова и соавт. (2000) [6, 23] провели рандомизированное открытое плацебоконтролируемое исследование эффективности Тиогамамы при двухэтапном применении: сначала препарат вводили внутривенно в течение 10 дней, затем принимали перорально в течение 50 дней. Использовалась постоянная доза – 600 мг в сутки. Выраженный клинический эффект отмечен после первых 10 дней терапии. По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших Тиогамаму, на 40% снизилась интенсивность спонтанных болевых ощущений в ногах, на 35% увеличилась вибрационная чувствительность, определявшаяся в различных зонах стопы. К концу терапии зафиксирована положительная динамика в отношении выраженности боли (оценивалась по визуальной аналоговой шкале) и вибрационной чувствительности. Кроме того, получена положительная динамика показателей, характеризующих тяжесть поражения вегетативной нервной системы: проявления вегетативной нейропатии сократились на 40% и в 2,5 раза уменьшилось падение систолического артериального давления при ортостатической пробе.

В рамках другого моноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования обследованы 120 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. 60 из них получали плацебо, 60 – альфа-липоевую кислоту в дозе 600 мг в 225 мл физиологического раствора. Препарат вводился внутривенно капельно в течение 30–40 минут [20].

Таблица 2. Применение ТК в различных областях медицины

Заболевание/состояние	Эффект
Сахарный диабет и его осложнения	Нормализация углеводного обмена: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ улучшение трансмембранного транспорта глюкозы;</li> <li>✓ повышение эффективности окислительного декарбоксилирования пирувата;</li> <li>✓ повышение скорости утилизации лактата</li> </ul>
Гиперхолестеринемия, атеросклероз, стеатоз печени	Липотропный эффект
Диабетическая полинейропатия, катаракта на фоне сахарного диабета, отравление солями ртути, свинца, применение ототоксических препаратов, порфирии (?), врожденные гемолитические анемии, стрессовые ситуации, перегрузки, пожилой возраст, острые и хронические гепатиты (в особенности вирусные), циррозы печени, повреждение головного мозга, тяжелые инфекции	Антиоксидантный эффект



Длительность наблюдения – четыре недели. Оценивалось влияние альфа-липоевой кислоты на клинические проявления диабетической полинейропатии, электронейромиографические показатели, показатели количественного сенсорного и автономного тестирования. Позитивные нейропатические симптомы были выбраны в качестве основного критерия клинической эффективности. Показана высокая эффективность препарата в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов. На фоне терапии альфа-липоевой кислотой боль, жжение, онемение, парестезии, ухудшающие качество жизни больных, уменьшились благодаря улучшению функции периферических нервов. Сделан вывод: препараты ТК с успехом могут использоваться в лечении симптомной диабетической полинейропатии.

В исследовании Е.Ю. Комелягиной и соавт. (2006) [14] сравнивалась эффективность двух вариантов терапии диабетической полинейропатии препаратами ТК: пероральный прием 1800 мг в сутки (600 мг три раза в сутки) в течение четырех недель ( $n = 15$ ) и пероральный прием 600 мг в сутки в течение трех месяцев ( $n = 15$ ). Показано, что оба режима терапии способствуют достоверному снижению выраженности нейропатических проявлений у больных сахарным диабетом с удовлетворительным контролем заболевания. Авторы констатировали: выбор режима терапии ТК при диабетической полинейропатии зависит от конкретной ситуации: при выраженной болевой симптоматике – более короткий по продолжительности курс с высокой суточной дозой препарата (1800 мг в течение четырех недель), при невыраженных симптомах – более длительный курс с меньшей суточной дозой (600 мг в течение трех месяцев).

Исследование И.И. Матвеевой и соавт. (2007) [24], проводимое в Ижевском эндокринологическом центре, продемонстрировало, что препарат ТК является высокоэф-

фективным при дистальной диабетической нейропатии: улучшаются клиническая симптоматика, состояние периферических нервов, уменьшаются окислительный стресс, инсулинорезистентность. В исследовании участвовали 126 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (скрининг), которые применяли препарат в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней внутривенно, затем перорально в той же дозе в течение восьми – десяти недель. И.И. Пимонова (2010) [25] изучала эффективность Тиогаммы у 50 больных диабетической и гипотиреодной дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией. Все участники получали препарат в следующем режиме: 600 мг внутривенно капельно в течение 10 дней (по одной инъекции в день, скорость введения – не более 50 мг/мин), далее перорально по 600 мг утром натощак в течение 30 дней. При лечении диабетической полинейропатии наибольший эффект достигнут у пациентов с острой сенсорной полинейропатией и радикулоплексопатией, достоверные изменения – у пациентов с прогрессирующей сенсомоторной полинейропатией. При лечении гипотиреодной полинейропатии высокая эффективность отмечена в отношении купирования болевого синдрома, однако положительная динамика четко коррелировала с адекватной заместительной терапией тиреоидными гормонами.

Спектр применения препаратов, содержащих ТК, как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии постоянно расширяется. Так, в сравнительном открытом рандомизированном исследовании, проведенном В.Г. Артамоновой и соавт. (2011) [26], оценивалась эффективность препарата ТК в комплексной терапии вегетативно-сенсорной полинейропатии конечностей как проявления вибрационной болезни. Применение ТК в дозе 600 мг в сутки в составе комплексной терапии в течение 21 дня достоверно снижало частоту субъективных жалоб

пациентов, приводило к стойкому уменьшению рецидивов болевого синдрома в конечностях, частоты приступов ангиоспазмов и усиливало эффект терапии в целом. Показана положительная динамика в отношении сосудистого тонуса, кровенаполнения и венозного оттока, что, по мнению авторов, обуславливает развитие противовоспалительного, противоотечного, анальгезирующего эффектов и способствует нормализации гомеостаза.

Е.И. Чуканова и соавт. (2001–2014) [27–29] оценивали эффективность применения ТК при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушениях (в составе комплексной патогенетической терапии). В отношении 49 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показано, что применение препарата в дозе 600 мг два раза в день в течение семи дней с переходом в дальнейшем на прием 600 мг один раз в день в течение 53 дней перорально (за 30 минут до еды) позволяет добиться положительного эффекта. Последний наблюдался уже к седьмому дню терапии. Несмотря на снижение дозы, положительная динамика неврологического статуса сохранялась и достигла максимума к 60-му дню. Кроме того, отмечена положительная динамика нейропсихологического статуса. ТК оказалась эффективной не только при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, имевших повышенный уровень глюкозы в крови, но и у пациентов с церебральной сосудистой недостаточностью без сахарного диабета [28].

Фармакоэкономический анализ эффективности лечения препаратом ТК проведен у больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью разной степени [29]. В исследование были включены 128 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Препарат ТК назначался перорально в суточной дозе 600 мг два раза в день в течение семи дней с последующим переходом на 600 мг один раз в день в течение 23 дней (принимался за 30 минут до еды).

Эндокринология



У больных дисциркуляторной энцефалопатией первой степени отмечен регресс астенического синдрома, вестибулярной атаксии, аксиальных рефлексов, второй степени – улучшение показателей шкалы «движение», атаксии, псевдобульбарного синдрома, третьей степени – положительная динамика показателей шкалы «движение», атаксии (лобной и мозжечковой), псевдобульбарного синдрома, которая сохранялась до 12-го месяца наблюдения. Показано также статистически достоверное влияние терапии на проявления амиостатического синдрома. Сделан вывод: применение ТК приводит к значительному клиническому улучшению, снижает риск инсультов и уменьшает прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии первой и второй степени. При этом побочные эффекты развиваются редко. ТК хорошо переносится, в том числе и пациентами старших возрастных групп. Такая терапия предпочтительна и с экономической точки зрения. Исследования М. Senoglu и соавт. (2009) [30] продемонстрировали эффективность альфа-липоевой кислоты в отношении таких клинических симптомов, как боль, парестезии, гипостезия, у пациентов с компрессионной радикулопатией

вследствие дискорадикулярного конфликта. Данные результаты коррелируют с результатами исследования М. Ranieri и соавт. (2009) [31], в котором сравнивалась эффективность шести-недельной реабилитационной программы и таковой с добавлением комбинации альфа-липоевой и гамма-линоленовой кислот у пациентов с дискогенной радикулопатией. Е. Battisti и соавт. (2013) [32] применяли ТК в дозе 600 мг в сутки в комплексной терапии 98 пациентов с болями в нижней части спины. Длительность лечения составила 60 дней. Результаты свидетельствовали о том, что на фоне использования ТК прием анальгетиков сокращается: если в начале лечения их принимали 73,5% пациентов, в конце – только 8%. Антиоксиданты (ТК) могут успешно использоваться в мультимодальной стратегии лечения больных с хроническими болями в спине. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать Тиогамму для лечения пациентов с нейропатией соматогенного происхождения. С высокой степенью эффективности применяется двухэтапная схема терапии: внутривенные инфузии готового раствора в течение

10 дней (во флаконах 50 мг раствора для инфузий 12 мг/мл, что эквивалентно 600 мг ТК, вводится 30–40 минут капельно) с последующим переходом на таблетированную форму препарата (600 мг в сутки) в течение 50 дней. С точки зрения клинической эффективности и риска развития побочных эффектов оптимальной считается доза 600 мг в сутки. При выраженном болевом синдроме предпочтение следует отдавать более короткому по продолжительности курсу с высокой суточной дозой препарата (1800 мг в течение четырех недель), при менее выраженном – более длительному курсу с меньшей суточной дозой (600 мг в течение трех месяцев).

Назначение ТК целесообразно при инсулинорезистентных формах сахарного диабета: введение раствора альфа-липоевой кислоты внутривенно капельно в течение трех недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток (один раз в день за 30–40 минут до еды) в течение одного-двух месяцев.

Важно отметить, что преимуществом препарата Тиогамма® является форма выпуска, которая позволяет вводить препарат внутривенно капельно и не требует предварительного разведения. ☺

## Литература

1. Аметов А.С., Строчков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
2. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М., 2004.
3. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 27. № 3–4. P. 309–314.
4. Тиогамма®: инструкция по применению: <http://medi.ru/doc/1712.htm>.
5. Тиогамма®: инструкция по применению: <http://www.novo.ru/aptekan/tiogamma.htm>.
6. Тиогамма. Терапия альфа-липоевой кислотой. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003.
7. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A. et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential // Pharmacol. Rep. 2011. Vol. 63. № 4. P. 849–858.
8. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 27. № 1–2. P. 75–81.
9. Ивашкина Н.Ю., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8. № 4. С. 182–184.
10. Arivazhagan P., Juliet P., Panneerselvam C. Effect of DL alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats // Pharmacol. Res. 2000. Vol. 41. № 3. P. 299–303.
11. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Полинейропатии в практике врача семейной медицины: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20. № 29. С. 1470–1473.
12. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.

# ЗАЩИТА

# ТЕРАПИЯ

## ТИОГАММА®

Тиоктовая кислота

### Эффективная защита и восстановление функций нервных клеток

- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Свобода выбора схемы терапии
- Благоприятный профиль безопасности: меньшее количество побочных эффектов\*
- Немецкое качество по разумной цене



\* В.В.Корпачев, М.И. Борщевская, Проблемы эндокринной патологии, 2006/ 1;  
Е.А. Ляшенко, О.С. Левин, Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ



13. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Эффективность тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 28. С. 1870–1875.
14. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мыскина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. 2006. № 17 // [medi.ru/doc/144422.htm](http://medi.ru/doc/144422.htm).
15. 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.
16. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
17. Ziegler D., Nowak H., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
18. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
19. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
20. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии. Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11.
21. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 13. С. 960–965.
22. Тиоктовая кислота: инструкция по применению // [www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_852.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_852.htm).
23. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., Галиева О.Р. Лечение диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 10. С. 648–652.
24. Матвеева И.И., Трусов В.В., Кузьмина Е.Л. и др. Частота дистальной нейропатии и опыт применения Тиоктацида у пациентов с впервые выявленным диабетом типа 2 // <http://medi.ru/doc/144420.htm>.
25. Пимонова И.И. Применение препарата Тиогамма при заболеваниях периферической нервной системы // Медицинский вестник. 2010. № 21. С. 526 // [www.medvestnik.ru](http://www.medvestnik.ru).
26. Артамонова В.Г., Лашина Е.Л. Применение препарата тиолепта (тиоктовая кислота) в комбинированной терапии вибрационной болезни // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 1. С. 82–85.
27. Чуканова Е.И. Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 16. С. 1027–1030.
28. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 10. С. 759–761.
29. Чуканова Е.И., Соколова Н.А. Эффективность Тиоктацида при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией // [medi.ru/doc/144418.htm](http://medi.ru/doc/144418.htm).
30. Senoglu M., Nacitarhan V., Kurutas E.B. et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve // *J. Brachial Plex. Peripher. Nerve Inj.* 2009. Vol. 4. P. 22.
31. Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M. et al. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009. Vol. 22. № 3. Suppl. P. 45–50.
32. Battisti E., Albanese A., Guerra L. et al. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2013. Vol. 49. № 5. P. 659–664.

### Efficacy of Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid in Treatment of Diabetic Polyneuropathy

O.A. Shavlovskaya

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya, shavlovskaya@mma.ru

*Thioctic acid (TA) is an endogenous antioxidant, in the body is formed by the oxidative decarboxylation of alpha-ketoacids. In medical practice the use of TA is largely connected with the development of ideas about «oxidative stress» and lipid peroxidation, as a universal pathogenetic mechanism of cell and tissue damages. One of the drugs, active substance of which TC is Thiogamma, the effectiveness of which is shown in the treatment of diabetic polyneuropathy, to improve clinical manifestations of sensitive manifestations (pain, burning, numbness, paresthesia) and electroneuromyographic (EMG) data. The scheme of appointment of Thiogamma includes: intravenous infusion of the prepared solution of drug for 10 days (in vials of 50 mg solution for infusion 12 mg/ml), followed by the appointment of a per os form of the drug (600 mg/s) for 50 days.*

**Key words:** thioctic acid, alpha-lipoic acid, antioxidant, diabetic polyneuropathy



Департамент здравоохранения города Москвы  
Национальное медицинское общество профилактической кардиологии

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

### 15–16 июня 2016 года, город Москва

#### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

*Уважаемые коллеги!*

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции с международным участием «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016», которая проводится Национальным медицинским обществом профилактической кардиологии при поддержке департамента здравоохранения города Москвы. Мероприятие состоится 15–16 июня 2016 года в г. Москве по адресу: ВДНХ, павильон № 75 (метро ВДНХ, 5 мин пешком).

#### **Основные научно-практические направления конференции**

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов лечению
- Ожирение и метаболический синдром: терапевтические подходы
- Сахарный диабет: профилактика осложнений
- Вторичная профилактика ИБС
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Совершенствование деятельности центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии

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

В рамках конференции проводится конкурс молодых ученых, победители которого премируются ценными призами.

Полная научная программа конференции будет размещена на сайте [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 2016 года.

Информация о мероприятии размещена 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».

#### **Формы участия в конференции**

##### **Доклады:**

- Приглашенный докладчик
- Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения – 15–20 минут. Демонстрационный материал необходимо готовить в формате PowerPoint
- Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна

##### *Правила оформления стендовых сообщений (постеров)*

Размер постера: 90 см по горизонтали и 110–150 см по вертикали, включая название.

Разделы постера: название, список авторов (фамилия докладчика подчеркивается), учреждение; краткое введение и цель исследования; материал и методы исследования; результаты (возможно с иллюстрациями: рисунками, графиками, таблицами); выводы. Название, список авторов и резюме исследования должны быть представлены на двух языках – русском и английском. В рамках постерных сессий экспертной комиссией будут отобраны лучшие постерные доклады, авторы которых будут премированы.

#### **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. +7 915 284 19 40, [aausheva@gnicpm.ru](mailto:aausheva@gnicpm.ru)



# Диабетон МВ – общепризнанный высокоэффективный и безопасный препарат сульфонилмочевины для моно- и комбинированной терапии с метформином

А.М. Мкртумян

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

*Препаратом первого выбора при сахарном диабете 2 типа является метформин. Однако в случае наличия противопоказаний к его применению и необходимости интенсификации терапии на первый план выходят производные сульфонилмочевины. В статье рассмотрены преимущества одного из представителей данной группы препаратов – гликлазида перед другими препаратами сульфонилмочевины, представлены результаты исследований эффективности и безопасности гликлазида (Диабетона МВ) в составе моно- и комбинированной терапии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, интенсификация терапии, гликлазид, Диабетон МВ

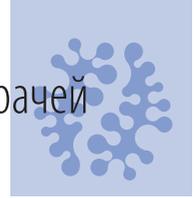
В декабре 2006 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций приняла резолюцию 61/225, в которой признано, что сахарный диабет (СД) является хроническим, изнурительным, требующим больших расходов и сопровождающимся тяжелыми осложнениями заболеванием, которое создает большую угрозу для семей, государств и всего мира [1].

К сожалению, приходится констатировать, что СД 2 типа остается широко распространенным заболеванием. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), каждые 10 секунд у трех человек развивается СД, каждые 6 секунд один человек умирает от его осложнений [2].

Широко внедряемое в сознание пациентов представление, что

СД не болезнь, а образ жизни, на наш взгляд, является глубоко ошибочным. В результате притупляется бдительность пациентов к заболеванию, которое становится причиной многих трагедий. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization) признали СД 2 типа одним из основных и независимых факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений [3]. И в этом мы полностью солидарны с мнением экспертов. Трагическая САГА о СД такова: Слепота (каждый пятый слепой), Ампутация конечности (каждый седьмой ампутант, кроме нетравматических ампутаций), Гемодиализ (каждый третий), Аортокоронарное шунтирование и стентирование коронарных сосудов (каждый пятый).

В Российской Федерации, как и во всем мире, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. Согласно государ-



твенному регистру больных СД на январь 2015 г. по показателю «обращаемость в лечебные учреждения» насчитывалось около 4,1 млн пациентов: с СД 1 типа – 340 тыс., СД 2 типа – 3,7 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром с 2002 по 2010 г., показали: истинная численность больных приблизительно в три-четыре раза выше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [4].

Несмотря на большое количество терапевтических опций, многие пациенты с СД 2 типа не достигают адекватного контроля гликемии. У 63% больных уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составляет более 7%. Из них 37,2% имеют значения HbA1c более 8,0%, 20,2% – более 9,0%, 12,4% – более 10% [5]. Именно некомпенсированный СД 2 типа значительно увеличивает риск развития осложнений. В то же время известно, что добиться адекватного гликемического контроля при СД 2 типа со временем становится сложнее (рис. 1) [6]. Если в течение пяти лет после постановки диагноза можно ограничиться монотерапией, в последующем больных приходится переводить сначала на двойную и тройную комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), затем на комбинацию ПССП с инсулином.

В настоящее время выбор терапии определяется клиническими и социально-экономическими характеристиками пациента (рекомендации Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) и Российской ассоциации эндокринологов). При высокой приверженности лечению и способности к самоконтролю, низком потенциальном риске развития гипогликемии, высокой ожидаемой



Рис. 1. Гликемический контроль и прогрессирование СД 2 типа

продолжительности жизни, отсутствии значимых сопутствующих заболеваний и сосудистых осложнений показан более жесткий гликемический контроль. В противоположной ситуации следует придерживаться менее жесткого контроля.

Терапевтическая стратегия предполагает:

- ✓ гликемический контроль;
- ✓ минимизацию риска гипогликемий;
- ✓ снижение массы тела при ее избыточности или ожирении;
- ✓ снижение сердечно-сосудистого риска.

Так как гипергликемия является главной причиной развития и прогрессирования сосудистых осложнений, жесткий контроль гликемии рассматривается как способ профилактики их развития и прогрессирования.

Для компенсации углеводного обмена целесообразно предприни-

мать комплекс мер, включающий диету, адекватные физические нагрузки, сахароснижающую терапию. Низкокалорийная диета, направленная на ограничение углеводов в целом и рафинированных в частности, препятствует развитию постпрандиальной гипергликемии и способствует ее нормализации в течение дня. Однако, как правило, у пациентов с СД 2 типа только диета и физическая нагрузка не способны снизить ночную продукцию глюкозы печенью и обеспечить нормальную утреннюю и постпрандиальную гликемию. Гипергликемия способствует нарушению секреции инсулина, поэтому всегда встает вопрос о медикаментозной терапии.

Медикаментозная терапия должна быть патофизиологически обоснованной (рис. 2) [7]. Основное трио в патогенезе гипергликемии – дисфункция островкового

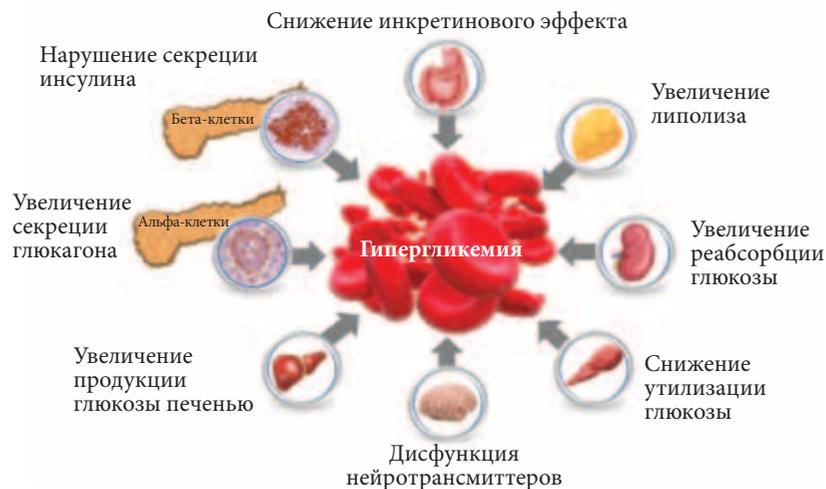


Рис. 2. Механизмы развития гипергликемии

Эндокринология

аппарата поджелудочной железы и гепатическая гиперпродукция глюкозы.

Наиболее широко используемыми пероральными препаратами при лечении СД 2 типа являются метформин и производные сульфонилмочевины.

Препарат первого выбора – метформин. Согласно международным рекомендациям его альтернативой в первой линии терапии являются производные сульфонилмочевины или акарбоза [8].

Метформин не только воздействует на инсулинорезистентность, снижая таким образом гепатическую продукцию глюкозы, но и обладает рядом положительных сердечно-сосудистых и метаболических эффектов. Он улучшает секрецию инсулина, не оказывая прямых эффектов на бета-клетки, снижает глюкозотоксичность и липотоксичность и таким образом способствует сохранению функциональной активности бета-клеток. Кроме того, препарат изменяет фармакодинамику инсулина за счет снижения соотношения связанного и свободного инсулина и повышения соотношения «инсулин/проинсулин». В результате уменьшения инсу-

линорезистентности снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови [9].

Благодаря указанным эффектам уровень глюкозы в крови уменьшается без риска развития гипогликемических состояний, что является несомненным преимуществом.

Терапия метформином сопровождается снижением отложения висцеро-абдоминального жира.

Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому одной из первоочередных задач лечения считается снижение и поддержание нормальной массы тела. На фоне лечения метформином у тучных пациентов наблюдается уменьшение массы тела или отсутствие ее увеличения.

Кроме того, метформин обладает рядом других метаболических эффектов, в том числе влияет на жировой обмен [10–12].

Метформин противопоказан при нарушении функции почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л), печеночной недостаточности, гипоксических состояниях любой этиологии, а также

при злоупотреблении алкоголем. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. Временная отмена бигуанидов показана за один-два дня до рентгеноконтрастных исследований из-за риска развития острой почечной недостаточности и за пять – семь дней до операций с общей анестезией из-за усиления гипоксии. С осторожностью метформин следует назначать пожилым пациентам со сниженной тощей массой тела, концентрация креатинина у которых обманчиво низка и ее падение не отражает истинного снижения скорости гломерулярной фильтрации.

Суточная доза метформина не должна быть ниже 1500 мг. Во избежание полипрагмазии может применяться метформин пролонгированного действия.

Недостижение целевого уровня постпрандиальной гликемии на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток, относительном дефиците инсулина. В этих случаях показана комбинация метформина и сахароснижающего препарата с другим механизмом действия. В первую очередь это комбинации с производными сульфонилмочевины. Последние способны усиливать секрецию инсулина.

Гликлазид (Диабетон МВ) в отличие от других производных сульфонилмочевины восстанавливает раннюю фазу секреции инсулина. Это способствует не только снижению тощачковой гликемии, но и постпрандиальной. Результаты исследования действия Диабетона МВ на секрецию инсулина, длившегося десять месяцев, показали, что на фоне приема препарата уровень инсулина натощак оставался на исходном уровне и достоверно повышалась его постпрандиальная секреция (рис. 3) [13]. Это обеспечивало эффективный контроль постпрандиальной гликемии при низком риске развития гипогликемических состояний.

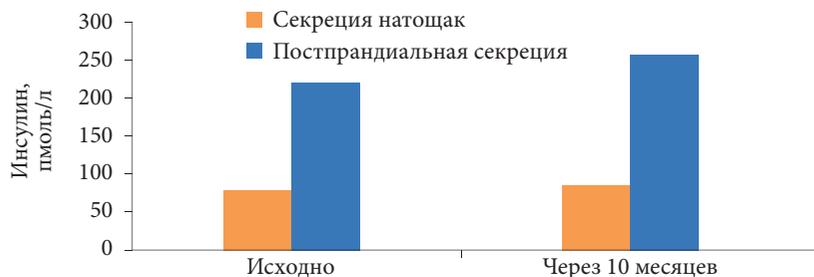
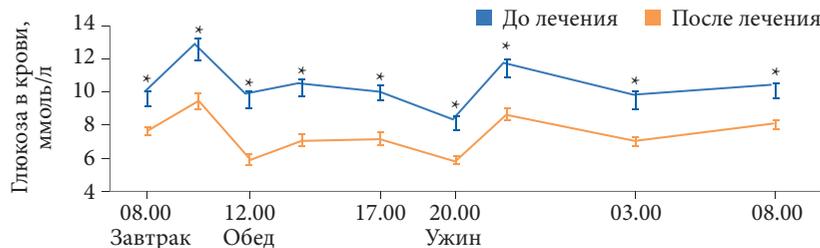
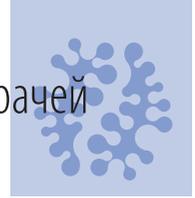


Рис. 3. Действие Диабетона МВ на секрецию инсулина



\*  $p < 0,001$ .

Рис. 4. Суточный гликемический контроль исходно и через 70 дней терапии Диабетона МВ



Высокий терапевтический эффект Диабетона МВ был продемонстрирован в исследовании P.J. Guillausseau и соавт. Через 70 дней терапии препаратом отмечено статистически достоверное снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (рис. 4) [14].

Первым среди ПССП второго поколения считается глибенкламид, обладающий выраженным сахароснижающим эффектом. Однако он медленно всасывается, характеризуется постепенным нарастанием сахароснижающего эффекта, в связи с чем глибенкламид принимается за 30–40 минут до еды, не оказывает выраженного влияния на формирование первой фазы секреции инсулина.

В проведенном F. Gregorio и соавт. в 1992 г. [15] сравнительном исследовании влияния препаратов сульфонилмочевины на функцию альфа- и бета-клеток продемонстрировано, что все ПССП стимулируют функцию бета-клеток, однако гликлазид вызывает немедленный двухфазный инсулиновый ответ, в то время как глибенкламид – замедленный (только во второй фазе).

Гликлазид обеспечивает двухфазный инсулиновый ответ с продолжительностью первой фазы 8 минут; приводит к снижению секреции инсулина во второй фазе, уровень которого уменьшается до базального в течение 20 минут (рис. 5) [16].

В последние годы широкое распространение получили фиксированные комбинации метформина с другими антидиабетическими препаратами, в частности с производными сульфонилмочевины. Однако слабым звеном любой фиксированной комбинации является увеличение дозы одного из компонентов препарата при необходимости увеличения дозы другого. Так, в фиксированных комбинациях при повышении суточной дозы метформина до 2000 мг необходимо контролировать повышение суточной дозы сульфонилмочевины. В этой связи необходимо учитывать, что саха-

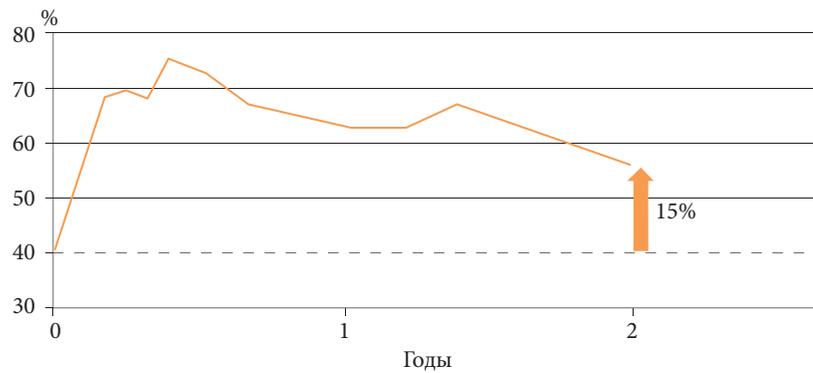


Рис. 5. Функция бета-клеток (НОМА-%В) на фоне двухлетней терапии комбинацией «Диабетон МВ + метформин»

роснижающий эффект препаратов сульфонилмочевины наиболее выражен при назначении половины дозы и максимальных суточных доз следует избегать [17].

В данном контексте преимущества имеют свободные комбинации метформина и производных сульфонилмочевины.

В 1999 г. F. Gregorio и соавт. сравнивали эффективность и безопасность двух схем лечения: повышение дозы препаратов сульфонилмочевины и добавление метформина – у пациентов пожилого возраста с плохо контролируемым СД 2 типа. В многоцентровое клиническое исследование было включено 174 пациента старше 70 лет с хорошо сохраненной функцией почек, стабильным уровнем гликемии натощак 11 ммоль/л и/или HbA1c  $\geq$  9%. Длительность исследования составила 18 месяцев.

Пациенты были рандомизированы на две группы. В первой (n = 85) для достижения компенсации углеводного обмена производилась титрация дозы сульфонилмочевины до максимальной, во второй (n = 89) – в схему лечения добавлен метформин.

В течение первого месяца в обеих группах отмечено аналогичное улучшение гликемии, в течение третьего месяца – аналогичное снижение HbA1c.

В первой группе уровень глюкозы натощак снизился с  $14,21 \pm 0,49$  до  $9,88 \pm 0,21$  ммоль/л, среднесуточный показатель глюкозы – с  $14,87 \pm 0,27$  до  $10,69 \pm 0,19$  ммоль/л, HbA1c – с  $10,32 \pm 0,13$  до  $8,66 \pm 0,13\%$ .

Во второй группе уровень глюкозы натощак снизился с  $14,59 \pm 0,61$  до  $9,05 \pm 3,72$  ммоль/л, среднесуточный показатель глюкозы – с  $15,09 \pm 0,29$  до  $10,32 \pm 0,21$  ммоль/л, HbA1c – с  $10,33 \pm 0,13$  до  $8,77 \pm 0,12\%$ . Для всех полученных значений  $p < 0,0005$ .

У пациентов второй группы отмечено уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ( $p < 0,05$ ) и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,02$ ). В первой группе значительно увеличилась активность маркеров функции тромбоцитов ( $p < 0,01$ ). Во второй, наоборот, произошло значительное снижение маркеров функции тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, бета-тромбоглобулин,  $p < 0,01$ ), генерации тромбина (фибринопептид А, фрагмент протромбина F1+2, D-димер,  $p < 0,01$ ), повышение тканевого активатора плазминогена (активность ингибитора активатора плазминогена 1,  $p < 0,001$ ).

По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что как высокие дозы сульфонилмочевины, так и комбинация малых доз сульфонилмочевины с метформином являются эффективными и безопасными, в частности, у пациентов пожилого возраста. Метформин противодействует нескольким факторам сердечно-сосудистого риска. Однако при назначении препарата следует учитывать общие противопоказания к его применению [18].

эндокринология



Согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Бразилии наиболее безопасным среди препаратов сульфонилмочевины считается гликлазид. Препарат обладает допол-

нительными вазопротективными эффектами [19]. В датских рекомендациях за 2013 г. указано, что медикаментозное лечение СД должно быть поэтапным и, если целевой

показатель HbA1c не достигнут, следует добавить препарат сульфонилмочевины. При этом гликлазид должен быть препаратом первого выбора [20].

## Литература

- United Nations media kit // [www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes](http://www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes).
- Diabetes Atlas, 6<sup>th</sup> ed. IDF, 2015 // [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
- World Health Organization // [www.idf.who.int/diabetes/actiononline/basics/en/index3/html](http://www.idf.who.int/diabetes/actiononline/basics/en/index3/html).
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-й вып., 2015.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 3. P. 335–342.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
- De Fronzo 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.
- Development Group Diabetes Research and Clinical Practice International Diabetes Federation, 2014.
- Мкртумян А.М. Метформин демонстрирует новые грани и все больше укрепляет свои позиции препарата первого выбора в лечении сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 35. Эндокринология. № 4. С. 22–29.
- Betteridge D.J. Lipid-lowering trials in diabetes // *Curr. Opin. Lipidol*. 2001. Vol. 12. № 6. P. 619–623.
- Hayden J.M., Reaven P.D. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors // *Curr. Opin. Lipidol*. 2000. Vol. 11. № 5. P. 519–528.
- James R.W. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents // *Curr. Opin. Lipidol*. 2001. Vol. 12. № 4. P. 425–431.
- Drouin P. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study // *J. Diabetes Complications*. 2000. Vol. 14. № 4. P. 185–191.
- Guillausseau P.J., Greb W.H. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily // *Diabetes Metab*. 2001. Vol. 27. № 2. Pt. 1. P. 133–137.
- Gregorio F., Ambrosi F., Cristallini S. et al. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and glipizide at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992. Vol. 18. № 3. P. 197–206.
- Eckland D., Urquhart R., Edwards G. et al. Effects of pioglitazone versus metformin addition to sulfonylurea therapy and pioglitazone versus gliclazide addition to metformin therapy on HOMA-%S, an estimate of insulin sensitivity, in patients with type 2 diabetes – 2 year data // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. Suppl. 1. Abstr. A260.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
- Gregorio F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // *Diabet. Med*. 1999. Vol. 16. № 12. P. 1016–1024.
- I diretriz sobre aspectos específicos de diabetes (tipo 2) relacionados a cardiologia // *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2014. Vol. 102. № 5. Suppl. 1.
- Rutten G., De Grauw W.J.C., Nijpels G. et al. NHG-standaard diabetes mellitus type 2 (derde herziening) // *Huisarts Wet*. 2013. Vol. 56. № 10. P. 512–525.

## Diabeton MB – a Commonly Accepted High Efficiency and Safe Sulfonylurea-Based Drug for Monotherapy and Combined Application with Metformin

A.M. Mkrumyan

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

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrumyan, [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

*Metformin is the first-choice drug in type 2 diabetes mellitus. However, in case of contra-indications and need to intensify therapy sulfonylurea derivatives come to the fore. Here, benefits of using gliclazide (Diabeton MB) belonging to this drug group as well as data on its efficacy and safety as monotherapy or combination therapy are presented.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea derivatives, therapy intensification, gliclazide, Diabeton MB

## 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

# ДИАБЕТОН® МВ 60

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

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



#### Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

**Международное непатентованное название:** Гликлизид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлизид — 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Гликлизид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приёма внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлизид 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 гликлизид 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 микроangiопатии (нефропатия, ретинопатия) и макроangiопатических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлизиду, 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 гиповидовая недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикоидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлизид 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 гликлизид, 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, Фенилбутанол, Этианол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

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

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

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





## Глюкометр OneTouch Verio® IQ: новые возможности выявления трендов гликемии с целью коррекции терапии и образа жизни пациентов на интенсивной инсулинотерапии



В этом году подразделение «Лайфскан» компании «Джонсон & Джонсон» вывело на российский рынок новую современную систему контроля уровня глюкозы в крови (глюкометр) OneTouch Verio® IQ. Глюкометр может стать надежным помощником пациентов на интенсивной инсулинотерапии, которые хотят понимать, как инсулин, прием пищи и образ жизни влияют на их уровень глюкозы. Функция выявления трендов позволяет ускорить поиск и анализ результатов, а значит, принять быстрые и точные решения о коррекции гипо- и гипергликемии. Новинка была представлена на Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2–5 марта 2016 г.). В рамках конгресса состоялся симпозиум «Два „полюса“ диабета – две проблемы» при поддержке компании «Джонсон & Джонсон», на котором обсуждались новые технологии и подходы, призванные помочь пациентам улучшить гликемический контроль и стать активными участниками управления диабетом.

Необходимость самоконтроля уровня глюкозы в крови лежит в основе современной концепции управления диабетом и создания условий для полноценной жизни пациентов. Теоретические и практические аспекты развития гипер- и гипогликемии и их негативных последствий для больных сахарным диабетом (СД) осветил в своем докладе заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ), д.м.н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН. Результаты ряда крупных международных исследований продемонстрировали прямую связь между интенсивным лечением, тщательным контролем заболевания и снижением риска развития поздних осложнений (DCCT, EDIC, ADVANCE-ONE). В то же время данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что интенсификация терапии СД запаздывает, несмотря на очевидную потерю контроля над заболеванием. Исследование GAPP™ показало, что серьезным барьером на пути оптимизации контроля гликемии у больных на инсулинотерапии является страх гипогликемии<sup>1</sup>, в связи с чем более 72% врачей откладывают интенсификацию лечения. Страх гипогликемии также является главным фактором, влияющим на решение пациентов уменьшить плановую дозу инсулина<sup>2</sup>. Существенную помощь в снижении риска развития гипогликемии могут оказать индивидуализация целей лечения (с учетом длитель-

<sup>1</sup> Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // Diabet. Med. 2012. Vol. 29. № 5. P. 682–629.

<sup>2</sup> Reach G., Zerrouki A., Leclercq D., d'Ivernois J.F. Adjusting insulin doses: from knowledge to decision // Patient Educ. Couns. 2005. Vol. 56. № 1. P. 98–103.



Сателлитный симпозиум компании «Джонсон & Джонсон»



Профессор Г.Р. Галстян



Д.м.н. Е.В. Суркова



Профессор А.Ю. Майоров

ности заболевания, риска тяжелых макрососудистых осложнений/тяжелых гипогликемий и возраста пациента), использование современных сахароснижающих препаратов с доказанной гипогликемической безопасностью и обучение больных самоконтролю и распознаванию симптомов гипогликемии.

О необходимости обучения методам контроля над заболеванием, а также привлечения людей с диабетом к активному и компетентному участию в терапевтическом процессе рассказала Елена Викторовна СУРКОВА, д.м.н., главный научный сотрудник отделения программного обучения и лечения Института диабета ЭНЦ. Она пояснила, что обучение есть любая работа с пациентом, которая позволяет ему лучше понять заболевание и дает возможность научиться хотя бы немного управлять им. Обучение пациента контролю гликемии, технике проведения тестирования, постановка перед ним четких достижимых целей по самоконтролю являются самой простой и доступной работой врача с пациентом.

Заведующий отделением программного обучения и лечения Института диабета ЭНЦ, президент Российской диабетической ассоциации, д.м.н., профессор Александр Юрьевич МАЙОРОВ рассказал о новых

технологиях в диабетологии, в том числе в области самоконтроля.

Высокая частота гипогликемии может способствовать утрате пациентами способности распознавать ее обычные симптомы. Нередко они предпринимают действия по купированию гипогликемии несвоевременно. По результатам исследования АБВД (Анкетирование Больных по Вопросам Гипогликемии при Диабете), проведенного ЭНЦ, 52% больных СД 1 типа предпринимают действия по купированию гипогликемии либо слишком рано, либо слишком поздно.

Регулярный самоконтроль глюкозы помогает выявлять состояния гипогликемии. По данным Американской диабетической ассоциации, более 50% случаев гипогликемии могут быть предотвращены на основе своевременного анализа данных самоконтроля глюкозы. Пациентов с СД необходимо обучать выявлению закономерностей, или трендов. Под трендами понимается серия показателей гликемии, которые наблюдаются в одно и то же время и выходят за пределы индивидуальных целевых (пороговых) показателей. Для низкого тренда – это два уровня глюкозы в крови ниже индивидуального целевого показателя в одно и то же время (трехчасовой интер-

вал) в течение пяти дней, следующих друг за другом; для высокого тренда (до еды) – три уровня глюкозы в крови выше препрандиального индивидуального целевого показателя в одно и то же время в течение пяти следующих друг за другом дней.

Показано, что риск развития тяжелой гипогликемии с выявленной тенденцией к низкому уровню глюкозы в течение следующих 24 часов увеличивался в два раза по сравнению с частотой тяжелых гипогликемий без выявленной тенденции<sup>3</sup>.

Эффективность новой технологии автоматического выявления трендов была оценена в исследовании L.V. Katz и соавт. (2013). Авторы сравнили скорость и точность анализа врачами данных, сохраненных в памяти глюкометра, и анализа данных обычных дневников самоконтроля<sup>4</sup>.

В исследовании приняли участие 64 врача, опытных диабетолога, каждому из которых выдали по шесть дневников и попросили отметить тренды гипер-/гипогликемии и рассчитать среднее значение глюкозы за 30 дней. В качестве прибора сравнения использовали новый глюкометр OneTouch Verio® IQ, который автоматически выявляет тренды гликемии и производит расчеты средних значений за различные промежутки

Эндокринология

<sup>3</sup> Lee-Davey J., Alexander S., Raja P. Clinical patterns of low blood glucose identified by a pattern algorithm may predict increased risk of severe hypoglycemia in the following 24-hour period // 4<sup>th</sup> International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. London, 2011.

<sup>4</sup> Katz L.V., Dirani R.G., Li G. et al. Automated glycemic pattern analysis can improve health care professional efficiency and accuracy // J. Diabetes Sci. Technol. 2013. Vol. 7. № 1. P. 163–166.



Профессор Н.А. Петунина

времени. На анализ каждого дневника отводилось максимум 15 минут. Согласно полученным результатам среднее время для анализа данных дневников самоконтроля и выявления трендов гликемии составило 7,5 минуты, при использовании глюкометра OneTouch Verio® IQ этот же анализ занял 0,9 минуты. Общая частота ошибок в первом случае составила 43%.

С опытом внедрения нового глюкометра OneTouch Verio® IQ в клиническую практику участников симпозиума ознакомила заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА. В ходе мультицентрового открытого несравнительного исследования M. Grady и соавт. (2013) проанализировали степень восприятия и понимания функции трендов глюкометра OneTouch Verio® IQ пациентами с СД<sup>5</sup>. В нем принял участие 101 пациент с СД 1 и 2 типа старше 16 лет, со средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 8,4%. Все участники получали интенсивную инсулинотерапию и были обучены коррекции дозы инсулина на основе данных самоконтроля (проводился не менее шести раз в сутки). Длительность исследования составила четыре недели. Сообщения о трендах регистрировались в днев-

нике самоконтроля. Сбор данных об удобстве использования функции трендов осуществлялся с помощью опроса.

Всего за время исследования было получено 1809 сообщений: 1452 – о высоком тренде гликемии, 357 – о низком. 96,5% пациентов получили более одного сообщения о высоком тренде в неделю и 46% – более одного сообщения о низком тренде. В отношении высоких трендов была выявлена связь с высоким уровнем HbA1c и гликемии натощак, в отношении низких трендов – с низким исходным уровнем HbA1c и соответственно с низкой исходной гликемией натощак.

Разницы в интерпретации причины появления сообщения «Высокий тренд» до еды не было. До 37% сообщений связано с нарушением режима питания, около 30% – с неправильным расчетом дозы инсулина или углеводов. Причина появления сообщения «Высокий тренд натощак» в 46% случаев – неправильная доза базального инсулина, в более 30% – нарушение режима питания и перекус перед сном.

В отношении сообщения «Низкий тренд» отмечена разница в причинах его появления между пациентами, ведущими записи от руки, и пациентами, использующими кодированные данные. В первом случае пациенты связывали его появление с избыточной дозой инсулина (25%) и недостаточным приемом пищи (29%), во втором – с чрезмерной активностью перед сном (41%). Более 70% пациентов отдали предпочтение глюкометру с функцией выявления трендов и хотели бы его использовать в дальнейшем.

В заключение симпозиума было подчеркнуто, что новая технология выявления трендов гликемии особенно актуальна для больных с высоким риском гипогликемии, беременных с СД, детей и подростков, пациентов, высоко мотивированных к нормогликемическим показателям. ☺

NB

### Преимущества глюкометра OneTouch Verio® IQ

Глюкометр автоматически выявляет повторяющиеся эпизоды низкого или высокого уровня глюкозы в крови. При этом на экране появляется соответствующее сообщение, кодируемое цветом: синий – низкий тренд – означает тенденцию к низкому уровню глюкозы; красный – высокий тренд – означает тенденцию к высокому уровню глюкозы. Настройка границ целевого диапазона позволяет выставить индивидуальные значения верхней и нижней границ для достижения целевых показателей гликемии с помощью самоконтроля.

Меню глюкометра OneTouch Verio® IQ на русском языке, поэтому все сообщения, которые появляются на экране, понятны пользователю. Это делает тестирование простым.

Глюкометр OneTouch Verio® IQ отличается современным дизайном, который по достоинству оценят молодые активные пациенты с СД 1 типа. Он имеет большой яркий экран и подсветку зоны ввода тест-полоски, что позволяет проводить измерения в условиях плохого освещения или темноты. OneTouch Verio® IQ – это первый глюкометр в серии OneTouch® с подзаряжаемым аккумулятором, заряда которого хватает до двух недель. При необходимости его можно подзарядить с помощью кабеля мини-USB, который входит в комплект, подключив его, например, к компьютеру. Или можно зарядить его с помощью сетевого адаптера, включив в розетку электрической сети. Через 2 часа аккумулятор будет полностью заряжен. Если глюкометр разрядился полностью, для проведения одного измерения достаточно зарядить его в течение минуты

<sup>5</sup> Grady M., Campbell D., MacLeod K., Srinivasan A. Evaluation of a blood glucose monitoring system with automatic high- and low-pattern recognition software in insulin-using patients: pattern detection and patient-reported insights // J. Diabetes Sci. Technol. 2013. Vol. 7. № 4. P. 970–978.

# IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



Междисциплинарный подход  
к патологии органов головы и шеи.  
Консенсус решений

**25–27 МАЯ 2016, МОСКВА**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкология
- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Реконструктивная и пластическая хирургия
- Челюстно-лицевая хирургия
- Стоматология
- Комбинированное лечение опухолей головы и шеи
- Дерматология
- Эндокринология
- Оториноларингология
- Лучевая диагностика
- Общие вопросы
- Радиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Регенеративная медицина
- Морфология
- Анестезиология
- Нутрициология
- Конференция общества помощи пациентам с опухолями головы и шеи

ОРГАНИЗАТОР



СООРГАНИЗАТОРЫ



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Координатор – Эльвира Агаларова  
eagalarova@ctogroup.ru  
+7 (495) 960-21-90, доб.139

WWW.HEADANDNECK2016.RU



# Современные подходы к интенсификации пероральной сахароснижающей терапии: результаты российского наблюдательного исследования ESCALATION

*В рамках научного заседания «Новые патофизиологические пути развития сахарного диабета и перспективы лечебных воздействий», состоявшегося 2 марта 2016 г., с докладом выступил профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН. Он представил результаты российского наблюдательного исследования ESCALATION, посвященного особенностям применения глимепирида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 в комбинации с метформином. Спонсором данного исследования стала компания «Санофи Авендис».*



Актуальность проведения исследования ESCALATION была обусловлена тем, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у большинства больных сахарным диабетом (СД) 2 типа во всем мире не соответствует целевым значениям. В связи с этим поиск эффективных терапевтических средств, направленных на контроль гликемии, остается основной задачей современной диабетологии.

В 2012 г. зарубежные специалисты провели рандомизированное исследование для оценки эффективности и безопасности комбинированного лечения низкими дозами глимепирида и ситаглиптина у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа. Пациентам, получавшим ранее высокие дозы глимепирида, доза препарата была снижена до 1 мг в день и добавлен ситаглиптин в дозе 50 мг. Участников разделили на три группы. В первой группе больным с самого начала назначили низкую дозу глимепирида (доза была снижена с 2 до 1 мг). Вторая группа получала умеренную дозу препарата (ранее принимали 3 или 4 мг, снизили до 1 мг). В третью группу вошли пациенты, использовавшие высокие дозы глимепирида (доза снижена с 6 до 1 мг). В течение шести месяцев у всех пациентов ежемесячно измеряли уровень HbA1c. Было установлено, что в период проведения комбинированного лечения глимепиридом и ситаглиптином уровень HbA1c снижался эффек-

тивно. В среднем данный показатель уменьшился на 1,3% в первой группе, на 1,5% во второй и 1,2% в третьей. За период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая гипогликемии, в том числе тяжелой<sup>1</sup>.

Полученные данные стали поводом для изучения частоты назначения глимепирида пациентам с СД 2 типа, не достигшим целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в комбинации с метформином, в условиях российской клинической практики. В связи с этим было инициировано исследование ESCALATION. Согласно протоколу это было описательное, неинтервенционное исследование.

Каждый исследователь должен был заполнять индивидуальную регистрационную карту на каждого пациента, пришедшего на прием и соответствовавшего критериям включения в исследование.

Продолжительность наблюдения за каждым больным составила 24 недели.

<sup>1</sup> Ishii H., Ohkubo Y., Takei M. et al. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes // J. Clin. Med. Res. 2014. Vol. 6. № 2. P. 127–132.

# Баланс эффективности и безопасности за счет уникального механизма действия\*

Стимуляция  
секреции инсулина

Уменьшение  
инсулинорезистентности

Уникальный  
двойной механизм действия<sup>1</sup>

Высокая эффективность  
при низком риске развития гипогликемий<sup>2</sup>

Удобная схема титрации и приема:  
1 таблетка 1 раз в день<sup>1</sup>

Экономичная форма выпуска – 90 таблеток  
в одной упаковке

**Амарил**<sup>®</sup>  
глимепирид

REGUL14.003.51

РЕКЛАМА

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата АМАРИЛ<sup>®</sup>

Регистрационный номер: П N015530/01-161213. Торговое название препарата: Амарил<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: глимепирид. Лекарственная форма и состав: таблетки. Амарил<sup>®</sup> 1, 2, 3, 4 мг: 1 таблетка содержит соответственно 1, 2, 3, 4 мг глимепирида. Фармако-терапевтическая группа: гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения. Показания к применению: сахарный диабет II типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином). Способ применения и дозы: таблетки Амарил<sup>®</sup> принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. Увеличение дозы рекомендуется проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг – (8 мг) с интервалами в 1–2 недели. Принимается перед полноценным завтраком или основным приемом пищи. Противопоказания: сахарный диабет I типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома; повышенная чувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных компонентов препарата, к другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидам; беременность и период лактации; тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, детский возраст (отсутствие клинических данных по применению); редкие наследственные заболевания (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция). С осторожностью: в первые недели лечения; при наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата); при интеркуррентных заболеваниях; изменении образа жизни пациентов; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника). Особые указания: в первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии – требуется тщательный контроль гликемии. При особых клинических стрессовых состояниях (травма, хирургические вмешательства, инфекции с фебрильной температурой) может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицином) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому применению. Побочное действие: гипогликемия. В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина, гепатит; транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови; тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения; зуд, крапивница, кожная сыпь, аллергической васкулит, фотосенсибилизация. Передозировка: острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида могут привести к развитию тяжелой, угрожающей жизни гипогликемии. Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов. Код АТХ: A10BB12. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

\* Слово «уникальный» относится к МНН препарата глимепирид.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата, рег. номер П N015530/01-161213. 2. Глинкина И. В. с соавт. Эффективность и безопасность свободной комбинации глимепирида и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики: наблюдательная программа Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. N 2. 2012. С. 12–16.

SANOFI DIABETES 

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

 ОПТИЛАЙН  
8 800 2006570



За этот период пациент должен был прийти на прием три раза.

Набор участников проходил с апреля 2013 г. по апрель 2014 г. в 147 центрах Российской Федерации. Окончание наблюдения – февраль 2014 г. Обработка, анализ и интерпретация данных проводились с апреля 2014 г. по март 2015 г. Основная цель исследования ESCALATION – оценить практику назначения и особенности применения глимепирида у больных СД 2 типа, не компенсированного на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с метформином, в условиях реальной клинической практики. Вторичными целями стали:

- ✓ изучение клинических характеристик пациентов, не достигших индивидуальных целей лечения на фоне комбинации «ингибиторы ДПП-4 + метформин»;
- ✓ оценка эффективности терапии при добавлении глимепирида. При этом глимепирид добавлялся в качестве третьего компонента терапии, использовался вместе ингибиторов ДПП-4 и др.

Безопасность и переносимость глимепирида при разных вариантах терапии оценивались по частоте гипогликемических эпизодов и нежелательных явлений.

Критерии включения в исследование:

- диагноз – СД 2 типа;
- возраст – 18–80 лет;
- уровень HbA1c – 7,6–10%;
- неэффективность терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином.

Критерии исключения:

- прием пероральных сахароснижающих препаратов в анамнезе;
- сердечно-сосудистые осложнения в течение шести месяцев до начала наблюдения;
- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек;
- беременность и период лактации;
- некомплаентность.

Всего в исследовании приняло участие 1447 пациентов. Мужчин было 471, женщин – 976. По индексу массы тела, уровню HbA1c, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии группы были сопоставимыми.

Анализ данных в подгруппах в зависимости от варианта терапии показал, что трехкомпонентную терапию (ингибиторы ДПП-4 + метформин + глимепирид) получали 787 (54%) пациентов, двухкомпонентную (метформин и глимепирид) – 499 (35%) больных, однокомпонентную (глимепирид) или двухкомпонентную (глимепирид + ДПП-4) (другие комбинации глимепирида) – 161 (11%) пациент.

Анализ динамики уровня HbA1c всех участников свидетельствовал, что добавление в схему лечения глимепирида способствовало снижению значений HbA1c к концу наблюдения в среднем на 1,46%.

Следует отметить, что для 20% участвовавших показатели целевого уровня HbA1c составляли < 6,5%, для 56% – < 7%, для 20% пациентов – < 7,5%. И только для незначительной группы больных (3%), включавшей тяжелых пациентов, пациентов пожилого возраста, допускался уровень HbA1c < 8%. Целевого значения данного показателя < 6,5% достигли 42% пациентов, 7,0% – 59%, 7,5% – 65%, 8% – 69% пациентов.

Анализ достижения индивидуальных значений HbA1c в зависимости от варианта терапии показал, что уровня HbA1c < 6,5% достигли 42% пациентов группы трехкомпонентной терапии (ингибиторы ДПП-4 + метформин + глимепирид), 38% – двухкомпонентной терапии (метформин + глимепирид), 53% пациентов группы других комбинаций глимепирида.

В свою очередь уровня HbA1c < 7% в этих трех группах достигли 60, 59 и 49% пациентов соответственно. Отмечены положительные результаты и в достижении целевых уровней HbA1c < 7,5 и 8%. Так, HbA1c < 7,5% зафиксирован у 65% больных во всех группах.

Докладчик обратил внимание аудитории на динамику дозы глимепирида и метформина. Исходно средняя доза глимепирида во всех группах составляла 2,1 мг, к 12-й неделе (второй визит) уве-

личилась до 2,8 мг, к 24-й (третий визит) – до 3,2 мг. Доза метформина изменилась незначительно – с 1690 до 1709 мг.

Случаи гипогликемии отмечались редко. Хотя бы один эпизод гипогликемии зафиксирован у 28% участников. В группе трехкомпонентной терапии таких пациентов было 30%, двухкомпонентной – 22%. Больше всего случаев гипогликемии зафиксировано в группе других комбинаций глимепирида, что объясняется более тяжелым состоянием больных. Таким образом, среднее число эпизодов гипогликемии на одного пациента в каждой группе терапии составило 0,276, 0,162 и 0,377 соответственно.

Анализ динамики массы тела на разных этапах наблюдения свидетельствовал об отсутствии ее повышения, хотя достоверной статистической разницы получено не было. При этом отмечена тенденция к снижению показателей индекса массы тела.

По результатам исследования ESCALATION сделаны следующие выводы: наиболее часто назначаемыми схемами терапии в реальной клинической практике являются тройная комбинация, включающая ингибиторы ДПП-4, метформин и глимепирид (54%), и двойная комбинация, включающая глимепирид и метформин (35%). В ходе наблюдения не отмечено достоверных различий в эффективности лечения между группами, однако среднее число эпизодов симптоматических гипогликемий было достоверно выше в группе других комбинаций глимепирида. Более половины всех пациентов достигли индивидуального целевого уровня HbA1c. При этом комбинации глимепирида с метформином и/или ингибиторами ДПП-4 оказались эффективными и в отношении показателей гликемии натощак, и в отношении показателей постпрандиальной гликемии.

Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев тяжелой гипогликемии, а также существенного влияния терапии на массу тела. Ⓜ

эндокринология

# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА

Казань 8–10 сентября 2016

## РКОО-2016



RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND OTHER METABOLIC BONE DISEASES  
2016 September 8–10 Kazan

## RCOO-2016



Российская ассоциация по остеопорозу сообщает о проведении очередного **Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО-2016)**, который состоится **8–10 сентября 2016 г. в Казани на базе гостиницы Korston Club Hotel** по адресу:  
420061, г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 1А

### На конгрессе будут рассматриваться :

- *совершенствование медицинской и социальной помощи пациентам с остеопорозом, остеоартрозом, другими заболеваниями скелета*
- *генетика и эпидемиология остеопороза и переломов, остеоартроза*
- *патогенез метаболических заболеваний скелета*
- *диагностика нарушений минерального обмена*
- *вторичный остеопороз*
- *остеопороз у мужчин*
- *метаболические заболевания скелета у детей и подростков*
- *профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза и других метаболических заболеваний костей и суставов*
- *остеопороз и остеоартроз в травматологии и ортопедии*
- *образовательные программы по профилактике и реабилитации*

В работе конгресса примут участие с лекциями и докладами ведущие специалисты мира и России. К участию в конгрессе приглашаются врачи различных специальностей и специалисты по реабилитации. Президент конгресса – академик РАН профессор Е.Л. Насонов

**Тезисы принимаются только в электронном виде.**

**Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 января 2016 г.**

**Окончание электронной регистрации и приема тезисов 1 мая 2016 г.**

**Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса.  
Вся информация о конгрессе на сайте [www.osteoporoz.ru](http://www.osteoporoz.ru)**



# От контроля гликемии к реальной возможности сохранения жизни

В связи с высокой распространенностью сахарного диабета 2 типа и повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений у таких пациентов по-прежнему актуален поиск новых подходов к лечению заболевания. На проходившем 2–5 марта 2016 г. в Москве VII Всероссийском конгрессе эндокринологов состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм». Российские и зарубежные ученые продемонстрировали преимущества ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, представив данные исследований эффективности и безопасности и собственного клинического опыта применения одного из препаратов этого класса – эмпаглифлозина.



Профессор  
А.С. Аметов

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа на сегодняшний день остается широко распространенным заболеванием. Согласно данным Международной федерации диабета в 2014 г. количество больных СД 2 типа составило 387 млн, к 2035-му оно может увеличиться до 592 млн. Это позволяет приравнять заболевание к неинфекционным эпидемиям.

«Когда мы видим эти цифры, важно понимать, каковы будут последствия», – заявил в начале выступления Александр Сергеевич АМЕТОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, заслуженный деятель науки Рос-

## Могут ли ингибиторы SGLT-2 изменить естественное течение сахарного диабета 2 типа?

сийской Федерации. Так, в 2014 г. в мире зафиксировано 4,9 млн смертей, ассоциированных с СД, что значительно больше количества смертей от рака молочной железы, рака легкого, ВИЧ-инфекции, СПИДа и малярии вместе взятых. СД 2 типа – заболевание со сложным патогенезом. Наиболее изученными патогенетическими механизмами являются инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток.

В настоящее время не вызывает сомнений генетическая основа заболевания. Однако первичный генетический дефект до сих пор не установлен.

Среди факторов риска выделяют особенности диеты во время беременности, внутриутробное артериальное лигирование, материнское ожирение, развитие ожирения впоследствии, старение организма.

Развитию СД 2 типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена. Речь, в частности, идет о нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН). Согласно рекомендациям Международного экспертного комитета и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) по оказа-

нию медицинской помощи таким больным НГН устанавливается при уровне глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 5,6$  и  $< 7$  ммоль/л. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови через два часа после нагрузки глюкозой  $> 7,8$  ммоль/л свидетельствует о НТГ<sup>1</sup>.

Через 10, 15 или 20 лет у пациента с предиабетом чувствительность к инсулину снижается, как следствие, нарастает инсулинорезистентность. Параллельно происходит увеличение секреции инсулина. Компенсаторная функция гиперинсулинемии постепенно снижается, в том числе в результате истощения функции бета-клеток и уменьшения их количества. Гипергликемия прогрессирует. Однако на этом этапе изменения, происходящие под влиянием глюкозотоксичности (нарушение чувствительности к глюкозе, секреции инсулина, его биосинтеза, уменьшение запасов инсулина), еще обратимы.

По мере нарастания глюкозотоксичности развиваются необратимые изменения бета-клеток: апоптоз, амилоидоз, фиброз, жировые включения, уменьшение массы функционирующих клеток. Так,

<sup>1</sup> American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. Suppl. 1. P. S43–S48.



## Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

по данным исследований, у пациентов с НГН объем бета-клеток сокращается на 40%, а при СД 2 типа – на 63%<sup>2</sup>.

Уменьшение массы бета-клеток, снижение их функции приводят к гипергликемии, повышению уровня свободных жирных кислот. Глюкозо- и липотоксичность являются основными факторами, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, нарушению функций эпителия, поражению сосудов и различных систем организма.

Докладчик отметил, что оптимальное лечение заболевания предполагает контроль гликемии и дисметаболического синдрома (инсулинорезистентности, ожирения, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза). Это позволит предотвратить микро- и макрососудистые осложнения.

Анализ данных показывает, что в настоящее время для терапии теряются первые 10 лет естественного течения заболевания. Раннее выявление и коррекция нарушений углеводного обмена позволяют предотвратить и отсрочить прогрессирование СД и развитие его осложнений. Об этом свидетельствуют и результаты ряда исследований, показавших, что изменение образа жизни, своевременное назначение сахароснижающих препаратов уменьшают частоту прогрессирования предиабета в диабет.

При выборе тактики лечения нельзя ориентироваться только на показатели гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c находится в наибольшей зависимости от среднего показателя уровня глюкозы в крови и не отражает всех значений гликемии. Поэтому у пациентов с удовлетворительным уровнем HbA1c могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. Таким образом, необходим многофакторный и индивидуальный подход к лечению.

В настоящее время для терапии СД 2 типа существует большой арсенал лекарственных средств с разными потенциальными возможностями. Профессор А.С. Аметов подробно остановился на применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2). Механизм действия препаратов данного класса, одним из представителей которого является эмпаглифлозин, направлен на угнетение реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии.

Недавно были представлены результаты долгосрочного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>, в котором приняли участие 7020 пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий из 42 стран<sup>3</sup>.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, получали стандартную терапию. Из них 50% – инсулин в среднем 50 ЕД. В 42% случаев больные принимали препараты сульфонилмочевины, в 44% – диуретики, в 70–75% – статины. Первичная конечная точка исследования – время до трех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или инсульта.

Эффективность терапии сравнивали в двух группах: группе пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии назначали ингибитор SGLT-2 – эмпаглифлозин (компания «Берингер Ингельхайм»), и группе пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии назначали плацебо.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> продемонстрировали, что на фоне приема эмпаглифлозина на 14% снизился риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий (первичная конечная точка). Применение эмпаглифлозина способствовало уменьшению сердечно-сосудистой смертности на 38%, общей смертности – на 32%. Кроме того, число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности сократилось на 35%. Исследование показало значительное положительное влияние многофакторного подхода на показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Согласно полученным данным, использование ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий способствовало снижению избыточной массы тела, систолического артериального давления, уровня HbA1c, триглицеридов, альбуминурии.

Следовательно, максимальную пользу от лечения ингибиторами SGLT-2 могут получить пациенты с СД 2 типа, избыточной массой тела и артериальной гипертензией, не достигшие целей терапии (HbA1c < 7%) на монотерапии метформином, двойной комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами и комбинациях с инсулином, в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Далее докладчик рассмотрел клинический случай. Пациент 57 лет, страдает СД 2 типа, ожирением и дистальной диабетической сенсомоторной полинейропатией нижних конечностей. Заболевание диагностировано в 2010 г. Больной получал сахароснижающую терапию: вилдаглиптин + метформин, гликлазид. Показатели углеводного обмена: HbA1c – 8%, гликемия натощак – 9,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 11 ммоль/л. У пациента отмечен повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности – 1,18 ммоль/л. Среди показателей гормонального статуса пациента уровень проинсулина составил 4,4 пмоль/л. Сре-

эндокринология

<sup>2</sup> Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 1. P. 102–110.

<sup>3</sup> Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.



ди маркеров метаболического здоровья повышены уровни лептина (14,08 нг/мл) и грелина (978 пг/мл). При определении антиоксидантного статуса выявлен повышенный уровень глутатионпероксидазы. Пациенту к стандартной терапии (вилдаглиптин 50 мг два раза в день + метформин 1000 мг два раза в день) добавили эмпаглифлозин сначала в дозе 10 мг, потом – 25 мг в день. Препарат гликлазид был отменен через полтора месяца после старта терапии. Результаты суточного мониторинга гликемии до и после назначения эмпаглифлозина продемонстрировали значительное сокращение проявлений глюкозотоксичности. При изучении распре-

деления по длительности 84% значений уровня гликемии находились в целевом диапазоне. Суточное мониторирование гликемии через три месяца терапии эмпаглифлозином показало, что все значения гликемии были в пределах целевых. На фоне терапии препаратом эмпаглифлозин в дозе 25 мг в сутки у пациента снизились проявления липотоксичности: уменьшение области висцерального жира, лишней жидкости, отеков, восстановление соотношения между мышечной и жировой тканью. Согласно полученным данным ингибиторы SGLT-2 можно эффективно комбинировать с другими антидиабетическими препаратами и они хорошо переносятся больными.

В заключение профессор А.С. Аметов отметил, что ранняя терапия нарушений углеводного обмена на стадии предиабета, включающая не только медикаментозную поддержку, но и физическую активность, рациональное питание, необходима для предотвращения развития СД 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых осложнений. Ингибиторы SGLT-2 – класс препаратов, открывающих новые возможности в лечении СД 2 типа. Их отличает независимый от инсулина механизм действия. Дальнейшее изучение эффективности селективных ингибиторов SGLT-2 в лечении СД 2 типа является перспективным направлением современной эндокринологии.



Профессор  
Х. Дрексель

**П**рофессор, д.м.н. Хайнц ДРЕКСЕЛЬ (Heinz Drexel) (кафедра медицины и кардиологии Научно-исследовательского института Вивит, Фельдкирх, Австрия, Академическая больница г. Фельдкирх) отметил, что в настоящее время СД 2 типа рассматривают как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания. Известно, что выраженная гипергликемия и отсутствие компен-

### Позиция эмпаглифлозина в лечении СД 2 типа: эффективность, кардиопротекция, нефропротекция и безопасность

сирующих факторов способны вызвать повреждение капилляров, артериол и венозных сосудов. Вследствие этого развиваются микроангиопатии, такие как нефропатия, ретинопатия и нейропатия. В свою очередь макроангиопатия – заболевания крупных и средних артерий – проявляется в виде атеросклероза. Установлено, что атеросклеротические изменения в коронарных сосудах коррелируют с уровнем гликемии<sup>4</sup>. Атеросклеротические изменения артерий крупного и среднего калибра при диабете отмечаются в три раза чаще. Среди осложнений СД первое место занимают заболевания сердца и сосудов. При этом сердечно-сосудистые заболевания считаются наиболее частыми причинами смерти таких пациентов. Сочетание СД с ишемической болезнью сердца прогностически неблагоприятно, особенно при неконтролируемой гликемии<sup>5</sup>.

Таким образом, пациенты с заболеванием коронарных артерий и СД потенциально имеют более плохой прогноз, поэтому требуют специального подхода. При их ведении основной целью терапии является коррекция значений HbA1c, однако также необходимо контролировать уровень липидов (липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов) и показатели артериального давления. На фоне терапии препаратом группы ингибиторов SGLT-2 эмпаглифлозином в первую очередь отмечается достоверно значимое снижение уровня HbA1c. Так, результаты сравнительного исследования показали, что монотерапия эмпаглифлозином в дозе 25 мг в сутки в течение 24 недель способствовала более выраженному снижению показателей HbA1c (-0,85%) по сравнению с монотерапией ситаглиптином (-0,73%) или плацебо<sup>6</sup>. Доказано, что прием эмпаглифлозина ассоциируется со сни-

<sup>4</sup> Drexel H., Aczel S., Marte T. et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 101–107.

<sup>5</sup> Saely C.H., Rein P., Vonbank A. et al. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167. № 3. P. 776–780.

<sup>6</sup> Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. № 3. P. 208–219.

# Джардинс – легкое решение весомых проблем

Джардинс – инновационный препарат класса SGLT<sup>2</sup> ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином<sup>1</sup>

## Джардинс

- значимое снижение  $HbA_{1c}$ <sup>2-5</sup> и дополнительно снижение массы тела<sup>2-5\*</sup>
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин<sup>2-5</sup>
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия<sup>1</sup>
- удобный прием – 1 раз в сутки<sup>1</sup>

Джардинс  
(эмпаглифлозин)



<sup>1</sup>SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

<sup>2</sup>Гипотетический пациент

\*ДЖАРДИНС не предназначен для снижения массы тела

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным в виду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекциях мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, пер. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404. 5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingenheim.ru

 Boehringer  
Ingelheim



жением систолического артериального давления. В ряде исследований продемонстрирован устойчивый эффект эмпаглифлозина на массу тела. Так, у пациентов на фоне терапии эмпаглифлозином в течение шести месяцев масса тела снизилась на 3 кг, при этом не отмечено тенденции к возвращению к исходному уровню массы тела. После двух лет (104 недель) терапии разница между средними показателями изменения массы тела в группе больных, получавших эмпаглифлозин, и группе больных, принимавших глимепирид, составила 4,6 кг<sup>7</sup>.

При обсуждении кардиопротективного эффекта терапии ингибиторами SGLT-2 профессор Х. Дрексель обратил внимание аудитории на результаты исследования EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>. В исследовании участвовали пациенты с ишемической болезнью сердца (75%), множественными поражениями коронарных артерий (47%), инсультом в анамнезе (23%), после аортокоронарного шунтирования (24%), с заболеваниями периферических артерий (20%) и сердечной недостаточностью (10%). При этом 57% участников страдали СД 2 типа более 10 лет. Период наблюдения за пациентами в исследовании EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> составил три года. Кроме первичной конечной точки исследования (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта или инсульта) оценивались качество жизни пациентов, изменение уровня HbA1c на фоне проводимой терапии. У пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности в результате применения эмпаглифлозина значительно уменьшились показатели сердечно-сосудистой

и общей смертности, сократилась частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

По мнению профессора Х. Дрекслея, в ходе исследования EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> получены революционные результаты для диабетологии, позволяющие изменить подход к лечению больных СД 2 типа с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибитор SGLT-2 эмпаглифлозин оказывал комплексное воздействие: снижал уровень HbA1c, массу тела, систолическое артериальное давление, альбуминурию, мочевую кислоту.

Согласно современным рекомендациям ADA и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета препаратом первой линии терапии СД 2 типа по-прежнему остается метформин. Препараты второй линии, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы 4, пиоглитазон, глиниды, сульфонилмочевина, ингибиторы SGLT-2, практически эквивалентны<sup>8</sup>. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что ингибиторы SGLT-2 являются более предпочтительными по сравнению с другими препаратами второй линии.

Следует отметить, что в литературе неоднократно высказывалось беспокойство по поводу безопасности длительного применения ингибиторов SGLT-2 в отношении функции почек. Наблюдение за пациентами с СД 2 типа и сниженной функцией почек, получавшими эмпаглифлозин, показало, что препарат не оказывает значимого влияния на нее<sup>9</sup>.

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> получены данные об отсутствии ухудшения скорости клубочковой фильтрации у принимавших эмпаглифлозин. Процент пациентов с острой почечной недостаточностью в группах эмпаглифлозина был ниже, чем в группе плацебо.

В целом препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось небольшое увеличение частоты урогенитальных инфекций. Однако данное нежелательное явление легко и эффективно купировалось специальными препаратами. При использовании эмпаглифлозина зафиксирована низкая степень риска развития гипогликемии. Подводя итог, Х. Дрексель подчеркнул, что препараты класса ингибиторов SGLT-2 отличаются уникальным механизмом действия, поэтому необходимы новые исследования их эффективности.

### Заключение

Препарат эмпаглифлозин – высокоселективный ингибитор SGLT-2, предназначенный для лечения взрослых пациентов с СД 2 типа.

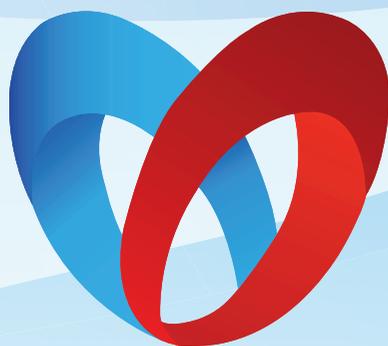
Эмпаглифлозин блокирует реабсорбцию глюкозы почками, что способствует выведению глюкозы с мочой и снижению уровня глюкозы в крови. Ингибирование SGLT-2 нацелено непосредственно на выведение глюкозы и действует независимо от функции бета-клеток и инсулинорезистентности. Результаты исследований свидетельствуют, что эмпаглифлозин – единственный препарат для лечения СД 2 типа, который продемонстрировал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела и артериального давления. <sup>®</sup>

Подготовила А. Горчакова

<sup>7</sup> Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 9. P. 691–700.

<sup>8</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.

<sup>9</sup> Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.



**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**



**20-23 сентября 2016 года  
Екатеринбург**

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





## Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: последние достижения и пути их внедрения в клиническую практику

*Необходимость длительного применения сахароснижающих лекарственных средств при сахарном диабете 2 типа определяет высокую значимость безопасности проводимой терапии в долгосрочной перспективе, в том числе относительно сердечно-сосудистых событий. Обсуждению кардиологической безопасности представленных на рынке современных антидиабетических препаратов с позиции доказательной медицины был посвящен симпозиум, организованный в рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов (Москва, 3 марта 2016 г.) при поддержке компании Takeda.*



Профессор  
Э. Боси

Заведующий отделением терапии, диабетологии и эндокринологии Университета Вита-Салюте Сан-Рафаэль, директор диабетологического исследовательского института госпиталя Сан-Рафаэль в Милане, профессор Эммануэль БОСИ (Италия) проанализировал эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и высоким риском развития

### Что мы знаем о безопасности ПССП с точки зрения сердечно-сосудистых рисков? Как результаты последних исследований отразятся на выборе терапии?

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Известно, что сосудистые осложнения обуславливают тяжесть заболевания и преждевременную смерть пациентов. Эпидемиологические данные и метаанализы многочисленных исследований доказывают существование прямой зависимости между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и риском развития ССЗ. Результаты исследований демонстрируют, что снижение уровня HbA1c на 1% приводит к снижению риска развития ССЗ на 18%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 13%, инсульта – на 17%<sup>1</sup>. В то же время данные о влиянии интенсивного гликемического контроля на риск развития макроангиопатии противоречивы. Результаты десятилетнего исследования UKPDS с последующим десятилетним наблюдением свидетельствуют о том, что жесткий гликемический конт-

роль на ранних стадиях СД 2 типа может оказать благоприятный эффект в отношении ССЗ<sup>2</sup>.

Однако результаты исследований ACCORD, ADVANCE, VADT не подтвердили способность интенсивного контроля уровня глюкозы крови снижать риск развития ССЗ. Например, в исследовании ACCORD зафиксировано увеличение летальных исходов от ССЗ. Проведенный впоследствии метаанализ, включавший большее количество исследований, показал, что в целом есть положительный эффект интенсивного контроля в отношении снижения риска развития ССЗ, но не в отношении общей смертности.

Во всех трех исследованиях (ACCORD, ADVANCE, VADT) именно тяжелая гипогликемия стала прогностическим фактором летального исхода как в группе строгого контроля гликемии, так и в группе стандартного контроля<sup>3-5</sup>. В дальнейшем эти данные

<sup>1</sup> Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. № 6. P. 421–431.

<sup>2</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>3</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>4</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. P. b4909.

<sup>5</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.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

были подтверждены рядом исследований. Сделан вывод: положительный эффект интенсивного контроля гликемии на снижение риска развития ССЗ при СД 2 типа нивелируется негативным влиянием гипогликемий. Следовательно, необходимы более тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и использование терапевтического подхода, направленного на снижение риска гипогликемий. Установлено, что гипогликемия индуцируется инсулином и препаратами сульфонилмочевины. Сократить риск развития гипогликемии позволяют ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2), добавленные к метформину.

Поскольку риск заболеваний сердца и сосудов при СД в несколько раз выше, чем в популяции без СД, в исследованиях оценивались не только эффективность ПССП в отношении нормализации уровня HbA1c, но и их влияние на сердечно-сосудистые риски. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что препараты сульфонилмочевины не оказывают влияния на риск развития ССЗ, однако при их применении увеличивается частота летальных исходов.

В ряде исследований (PROactive, CHICAGO, PERISCOPE) было продемонстрировано благоприятное влияние пиоглитазона на события, связанные с поражением крупных сосудов<sup>6-8</sup>.

Новые требования Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) за 2008 г. существенно ужесточили критерии одобрения сахароснижающих средств. Согласно им препараты должны не только контролировать гликемию, но и обладать безопасным кардиологическим профилем. В руководстве FDA рекомендовано проводить оценку сердечно-сосудистой безопасности зарегистрированных и разрабатываемых препаратов в широкомасштабных исследованиях фаз II и III с учетом верхней границы двухстороннего 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для расчета относительного риска (ОР). Достижение верхней границы < 1,3 показывает достаточное для одобрения препарата соотношение риска и пользы.

Обнадеживающие результаты получены в ходе исследования EMPA-REG<sup>9</sup>, продемонстрировавшего способность ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина снижать основные сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2 типа. Уже опубликованы данные исследования ELIXA<sup>10</sup> о нейтральном воздействии агониста ГПП-1 ликсисенатида на риск развития ССЗ.

В настоящее время завершены ряд исследований по изучению кардиологической безопасности ингибиторов ДПП-4<sup>11</sup>. В исследовании SAVOR-TIMI<sup>12</sup> по оценке влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистые риски у боль-

ных СД 2 типа в возрасте 40 лет и старше, имеющих ССЗ в анамнезе, отмечено сопоставимое нейтральное влияние саксаглиптина и плацебо на частоту крупных сердечно-сосудистых событий. В исследовании TECOS<sup>13</sup> по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина показано, что группы ситаглиптина и плацебо были сопоставимы по частоте достижения первичных и вторичных конечных точек.

В 2013 г. завершено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EXAMINE<sup>14</sup> по оценке влияния алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2 типа старше 18 лет, перенесших острый инфаркт миокарда или госпитализированных по причине нестабильной стенокардии в течение 15–90 дней до рандомизации. Пациенты были рандомизированы в группу терапии алоглиптином (n = 2701) и группу плацебо (n = 2679). Препараты добавлялись к стандартной терапии.

Длительность лечения составила 40 месяцев (медиана 18 месяцев). Первичная конечная точка представляла собой комбинацию крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта.

Цель исследования – показать, что риск наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов на фоне стандартной терапии и приема алоглиптина не хуже, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию.

<sup>6</sup> Charbonnel B., Dormandy J., Erdmann E. et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1647–1653.

<sup>7</sup> Mazzone T. Effect of pioglitazone compared to glimepiride on carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes – Results of the CHICAGO study // *American Heart Association's Scientific Sessions*, 2006.

<sup>8</sup> Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial // *JAMA*. 2008. Vol. 299. № 13. P. 1561–1573.

<sup>9</sup> Zinman B., Wanner Ch., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

<sup>10</sup> Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. № 23. P. 2247–2257.

<sup>11</sup> Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system // *Endocr. Rev*. 2012. Vol. 33. № 2. P. 187–215.

<sup>12</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>13</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>14</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.

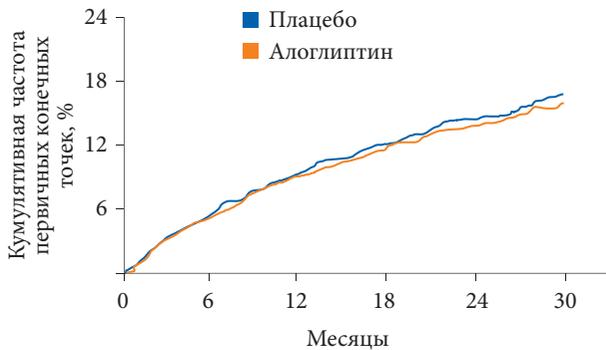


Рис. 1. EXAMINE: время до первого сердечно-сосудистого события (фатальный исход в связи с сердечно-сосудистым событием, нефатальный инфаркт миокарда/инсульт)

Результаты исследования показали, что у лиц с очень высоким риском развития ССЗ частота событий первичной конечной точки при применении алоглиптина была аналогичной частоте таковых при применении плацебо. Так, частота наступления МАСЕ в группе алоглиптина составила 11,3% (305 пациентов) против 11,8% (316 пациентов) в группе плацебо (рис. 1). ОР составило 0,96 с верхней границей 95% ДИ 1,16, что соответствовало установленной границе < 1,3. Результаты субанализа с точки зрения частоты сердечно-сосудис-

той смерти показали, что алоглиптин более эффективно защищает от сердечно-сосудистой смерти женщин (ОР 60 (95% ДИ 0,40–0,91)), пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОР 67 (95% ДИ 0,46–0,96)) и больных с длительностью диабета < 5 лет (ОР 61 (95% ДИ 0,37–1,0)). При этом не было различий в частоте сердечно-сосудистой смерти в группах алоглиптина и плацебо у мужчин, пациентов с пониженной СКФ или больных с более длительным течением диабета.

Таким образом, результаты исследования EXAMINE показали, что применение алоглиптина в дополнение к стандартной терапии не увеличивает риск крупных сердечно-сосудистых событий или экстренной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии по сравнению с применением плацебо.

Совсем недавно опубликованы данные исследования SPEAD-A<sup>15</sup> по оценке профилактического воздействия алоглиптина на атеросклероз у больных СД 2 типа. В этом многоцентровом рандомизированном открытом исследовании продолжительностью 24 месяца оценивалось влияние

препарата на толщину комплекса «интима – медиа» у пациентов без ССЗ. Результаты исследования позволили сделать следующий вывод: терапия алоглиптином способствует уменьшению плотности сонной артерии, как следствие, замедляется прогрессирование атеросклероза. Это дает основание для проведения проспективных крупномасштабных исследований с целью подтверждения целесообразности применения алоглиптина для первичной профилактики ССЗ у больных СД 2 типа.

Завершая выступление, профессор Э. Боси подчеркнул, что снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа остается одной из ключевых медицинских проблем. На сегодняшний день доказано, что такие препараты, как пиоглитазон, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, ингибиторы SGLT-2, обладают как минимум нейтральным эффектом в отношении сердечно-сосудистых рисков у данной категории больных. Кроме того, получены данные о противоатеросклеротическом эффекте алоглиптина, которые требуют подтверждения (результаты исследования SPEAD-A).



Профессор  
М.Ю. Гиляров

### Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога

Сахарный диабет относится к независимым факторам сердечно-сосудистого риска. Возможностям управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД был посвящен доклад профессора кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующего отделением кардио-

реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Михаила Юрьевича ГИЛЯРОВА. Он отметил, что у пациентов с СД 2 типа риск развития заболеваний сердца и сосудов повышен в два – четыре раза. Примерно 70% больных умирают вследствие сердечно-сосудистых осложнений диабета<sup>16</sup>. Именно поэтому практически все страдающие СД относятся к кате-

<sup>15</sup> Mita T, Katakami N, Yoshii H. et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 1. P. 139–148.

<sup>16</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

гории высокого сердечно-сосудистого риска, а сочетание СД с одним и более фактором риска развития ССЗ (курение, гипертония и т.д.) или перенесенным инфарктом/инсультом автоматически «зачисляет» больного в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Специалистам следует учитывать, что течение сердечно-сосудистой патологии у больных СД имеет свои особенности. В чем заключается, например, особенность течения ИБС? Прежде всего у таких пациентов ИБС более выражена – чаще выявляется многососудистое поражение, дистальное поражение, что определяет сложность реваскуляризации. У больных диабетом нередко отмечаются некая ишемия и безболевой инфаркт миокарда. Они, как правило, моложе и имеют худшие результаты реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий), чем пациенты без диабета. Среди таких пациентов высока распространенность субклинических форм атеросклероза и наблюдается более тяжелое поражение коронарных артерий<sup>17,18</sup>. Диабет ассоциируется с повышением риска развития острого коронарного синдрома (ОКС), высоким риском повторного инфаркта миокарда после ОКС и смерти. Установлено, что 20–30% пациентов с инфарктом миокарда страдают СД<sup>19</sup>.

Гипергликемия при ОКС – отрицательный прогностический признак<sup>20</sup>. Она часто фиксируется у пациентов без установленного диагноза «сахарный диабет», госпитализированных по поводу ОКС. Доказано, что примерно у 65% пациентов с ОКС при проведении глюкозотолерантного теста

выявляется нарушение углеводного обмена. К сожалению, этот фактор риска недооценивается и не корректируется с помощью сахароснижающей терапии, между тем сохраняющаяся гипергликемия становится предиктором госпитальной смерти в случае инфаркта миокарда.

Терапевтическая стратегия при ОКС предусматривает проведение двойной антитромбоцитарной терапии, ранней инвазивной стратегии и реваскуляризации, высокоинтенсивной терапии статинами, бета-блокаторами и блокаду системы «ренин – ангиотензин – альдостерон».

Примерно 25% реваскуляризованных пациентов страдают СД, что создает значительные проблемы в виде диффузного атеросклероза и предполагает худшие результаты при проведении стентирования, а зачастую и просто техническую невозможность стентирования коронарных артерий, либо риск повторного рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства.

Эффективность реваскуляризации и медикаментозной терапии у пациентов с СД 2 типа при стабильной ИБС на сегодняшний день неравнозначна. Реваскуляризация с помощью имплантации стента не способствует улучшению прогноза и снижению частоты инфаркта миокарда, а лишь влияет на качество жизни пациента. Оптимальная медикаментозная терапия с использованием всего арсенала имеющихся средств предпочтительна в тех случаях, когда нет обширных зон ишемии и стеноза ствола левой коронарной артерии или проксимального стеноза передней желудочковой артерии.

Контроль артериального давления (АД) играет важную роль в снижении сердечно-сосудистого риска, особенно у больных диабетом. Примерно у 60% больных СД отмечается артериальная гипертония. Комбинация этих двух заболеваний значительно повышает риск сердечно-сосудистых событий. Одной из значимых особенностей профиля АД у пациентов с диабетом является недостаточное его снижение или повышение во время ночного сна. В настоящее время целью лечения артериальной гипертонии считается снижение показателей систолического и диастолического АД < 140 и 85 мм рт. ст., у пациентов с нефропатией и выраженной протеинурией – < 130 и 85 мм рт. ст. соответственно.

Согласно принципам гипотензивной терапии бета-блокаторы не являются препаратами выбора в отсутствие показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому в этом случае больным метаболическим синдромом следует избегать комбинации бета-блокатора с диуретиком. Однако если пациент страдает сердечной недостаточностью, ИБС или перенес инфаркт миокарда, нормализация АД оказывается намного важнее, чем незначительный метаболический эффект бета-адреноблокаторов. Рациональной комбинацией в данной ситуации будет та, которая усиливает гипотензивное действие при нейтральном воздействии на частоту побочных эффектов.

Особенностями липидного обмена при СД считаются низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), высокий уровень триглицеридов (ТГ) и нормальный или относи-

Эндокринология

<sup>17</sup> Goraya T.Y., Leibson C.L., Palumbo P.J. et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. № 5. P. 946–953.

<sup>18</sup> Berry C., Tardif J.C., Bourassa M.G. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 6. P. 631–642.

<sup>19</sup> Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S. et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. № 4. P. 254–263.

<sup>20</sup> Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart. J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.



тельно невысокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В качестве гиполипидемической терапии зачастую используются статины. Эндокринологам следует учитывать, что статины при длительном применении способны повысить риск развития СД<sup>21</sup>.

Однако метаанализ 14 исследований продемонстрировал способность статинов снижать риск сердечно-сосудистых событий как у пациентов без диабета, так и у больных СД. Доказанный сердечно-сосудистый эффект липидоснижающей терапии статинами дает основание применять их у больных СД с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском<sup>22</sup>. Согласно европейским рекомендациям терапия статинами у больных СД 1 и 2 типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском про-

водится с целью снижения уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л, у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском < 2,5 ммоль/л. Безусловно, первичную профилактику ССЗ у пациентов с СД следует проводить с учетом оценки соотношения «польза/риск». Так, до настоящего времени не получены достоверные данные об эффективности применения аспирина для первичной профилактики ССЗ. В ряде исследований показано незначительное снижение риска инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа на фоне приема аспирина. Однако продемонстрировано существенное повышение риска развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому аспирин в низких дозах рекомендован для лечения острых ишемических синдромов и вторичной профилактики ССЗ.

Отсутствуют также данные о том, что какой-либо из блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> более эффективен у больных СД, чем у пациентов без диабета.

По мнению М.Ю. Гилярова, только достижение целевых уровней HbA<sub>1c</sub>, ЛПНП, ТГ, систолического АД и С-реактивного белка способствует снижению сердечно-сосудистых рисков. Это подтверждают результаты исследования Y. Катакса и соавт. Так, достижение целевых значений HbA<sub>1c</sub> < 7%, ЛПНП < 2,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, систолического АД < 130 мм рт. ст., С-реактивного белка < 2,0 мг/л у пациентов с СД 2 типа и ИБС способствовало уменьшению объема атеромы<sup>23</sup>. «Это та путеводная звезда, к которой мы должны стремиться, и бороться с врагом на всех фронтах», – констатировал докладчик.



Профессор  
Г.Р. Галстян

**П**о мнению заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы Эндокринологического научного центра, д.м.н., профессора Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА,

### Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии

в настоящее время проблеме сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа уделяется мало внимания. Между тем сердечная недостаточность ежегодно развивается у 3,3% больных СД 2 типа. Ее частота у пожилых пациентов с диабетом составляет 39%<sup>24</sup>.

Общепризнано, что чем хуже контроль гликемии, тем выше риск развития ССЗ, в том числе сердечной недостаточности. Снижение HbA<sub>1c</sub> на 1% уменьшает риск развития последней на 16%. Важно и то, что при СД 2 типа высокий (> 10%) и низкий (< 6%) уровни HbA<sub>1c</sub> ассоциируются с риском развития сердечной недостаточности. Результаты рандомизированных клинических

исследований показали, что от начала сахароснижающей терапии ОР ее развития претерпевает изменение. В течение первого года ОР составляет 4,75, второго – 1,21, через два года – 0,89.

Профессор Г.Р. Галстян проанализировал влияние разных классов антидиабетических препаратов (глитазоны, препараты сульфонилмочевины, инсулин, ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, ингибиторы SGLT-2) на риск развития сердечной недостаточности. Результаты рандомизированных исследований (DREAM<sup>25</sup>, ProACTIVE) показали, что применение тиазолидиндионов в высоких дозах на 20% повышает риск развития

<sup>21</sup> Corrao G., Ibrahim B., Nicotra F. et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2225–2232.

<sup>22</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9607. P. 117–125.

<sup>23</sup> Kataoka Y., Shao M., Wolski K. et al. Multiple risk factor intervention and progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013. Vol. 20. № 2. P. 209–217.

<sup>24</sup> Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 8. P. 2433–2441.

<sup>25</sup> DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9541. P. 1096–1105.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

таковой. Это может быть связано с формированием отеков на фоне их применения.

Согласно данным наблюдательных исследований по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с диабетом, принимавших препараты сульфонилмочевины, их прием в высоких дозах сопровождается увеличением риска развития сердечной недостаточности на 38% по сравнению с приемом меньших доз<sup>26</sup>. При сравнении препаратов сульфонилмочевины, глитазонов и метформина показано, что риск развития сердечной недостаточности минимален у пациентов, получавших монотерапию метформинном, и сопоставимо выше у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины и глитазоны.

Результаты исследований по оценке частоты развития сердечной недостаточности на фоне инсулина у больных СД 2 типа демонстрируют, что такая терапия сопровождается повышением частоты развития сердечной недостаточности и худшим ее прогнозом. Инсулинотерапия может приводить к задержке жидкости. Наибольшая задержка жидкости и формирование отеков наблюдаются при комбинации инсулина с тиазолидиндионами<sup>27</sup>.

На сегодняшний день завершено пять исследований по влиянию новых классов сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые риски, в трех из них – EXAMINE, SAVOR-TIMI и TECOS – оценивалось влияние ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы. Исследования различались по продолжительности, количеству пациентов, степени сердечно-сосудистых рисков. «Если расположить все пять исследований по степени выраженности сердечно-сосудистых заболеваний

и степени риска развития новых событий, можно с уверенностью сказать, что исследование EXAMINE (влияние алоглиптина) и исследование ELIXA (влияние агонистов ГПП-1) были самыми «экстремальными с точки зрения их участников», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Наиболее высокий риск развития ССЗ отмечался у участников исследования EXAMINE, у которых ОКС произошел в течение 15–90 дней до включения в исследование. По данному параметру промежуточное положение занимало исследование TECOS, а наименее обремененными сопутствующими ССЗ, но имеющими высокий сердечно-сосудистый риск были участники исследования SAVOR-TIMI. Результаты исследований показали равнозначные результаты по количеству сердечно-сосудистых событий, что позволило сделать вывод о том, что ингибиторы ДПП-4 являются безопасными у пациентов, имеющих высокие и очень высокие сердечно-сосудистые риски.

Во всех трех исследованиях (EXAMINE, SAVOR-TIMI и TECOS) было отмечено улучшение гликемического контроля, особенно на ранних этапах наблюдения. Гипогликемические эпизоды имели место в группе саксаглиптина и группе получавших саксаглиптин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (SAVOR-TIMI 53). В исследованиях EXAMINE, SAVOR-TIMI и TECOS регистрировалось снижение потребности в инсулине или назначении инсулинотерапии. Частота развития панкреатита и рака поджелудочной железы за весь период наблюдения была сопоставимой, хотя в группе ситаглиптина несколько превы-

шала таковую в группе плацебо (TECOS).

В исследовании SAVOR-TIMI 53 получены результаты о достоверном ( $p = 0,007$ ) увеличении частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью – на 27% в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо. Недостоверные данные о повышении частоты госпитализаций на 19% получены в группе алоглиптина по сравнению с группой плацебо. Принимая во внимание эти данные, в исследовании EXAMINE был проведен анализ *post hoc* в зависимости от наличия сердечной недостаточности в анамнезе до рандомизации и после и ее влияния на первичные и вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт/инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация в результате нестабильной стенокардии)<sup>28</sup>.

Больные с сердечной недостаточностью и больные без сердечной недостаточности в группе алоглиптина и группе плацебо по исходным характеристикам не различались. Результаты анализа показали, что у больных СД 2 типа комбинированная конечная точка по госпитализации вследствие сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти была сходной между группами, как у больных с отягощенным анамнезом по сердечной недостаточности, так и у больных без сердечной недостаточности в анамнезе (рис. 2).

В исследовании EXAMINE также проведен субанализ в отношении сердечной недостаточности в зависимости от уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который является маркером тяжести заболевания.

эндокринология

<sup>26</sup> McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy // Eur. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10. № 7. P. 703–708.

<sup>27</sup> Horita S., Seki G., Yamada H. et al. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport // Int. J. Hypertens. 2011. Vol. 2011. ID 391762.

<sup>28</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.

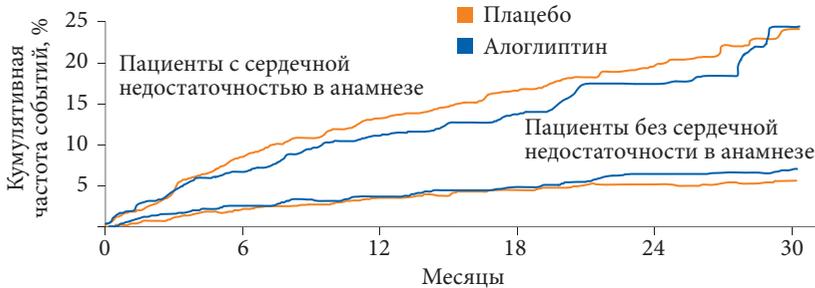


Рис. 2. EXAMINE post hoc: комбинированная конечная точка госпитализации по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти

В группе алоглиптина и группе плацебо зарегистрировано снижение уровня NT-proBNP, однако оно было более значимым в первой группе. Согласно данным анализа post hoc, алоглиптин не оказывал влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Исследование EXAMINE показало, что у больных СД 2 типа, недавно перенесших ОКС, применение ингибитора ДПП-4 алоглиптина не приводит к развитию сердечной недостаточности или ухудшению ее течения. Полученные результаты позволили сделать вывод: применение алоглиптина безопасно у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, включая пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе. Частота достижения комбинированной конечной точки – госпитализации по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти – была аналогичной в обеих группах: 7,4% на фоне терапии алоглиптином и 7,5% – плацебо (ОР 1,00 (95% ДИ 0,82–1,21)).

Результаты рандомизированных исследований, продемонстрировавших способность инкретиннаправленной терапии не ухудшать прогноз в отношении сердечной недостаточности у больных СД с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, подтверждены рядом масштабных наблюдательных исследований.

В исследовании, опубликованном в европейском кардиологическом журнале, были проанализированы данные 128 000 пациентов с СД 2 типа, из них 14% получали ингибиторы ДПП-4, 72% – препараты сульфонилмочевины, 13% – тиазолидиндионы, порядка 70% пациентов находились на комбинированной терапии теми или иными препаратами с метформином. Ингибиторы ДПП-4 на 25% снижали риск развития сердечной недостаточности по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и ассоциировались с уменьшением риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

В другое популяционное исследование<sup>29</sup> по оценке влияния препаратов инкретинового ряда на риск развития сердечной недостаточности было включено около 58 000 пациентов с СД 2 типа. Срок

наблюдения в среднем составил два с половиной года. За указанный период выявлено 1,118 нового случая госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, препараты инкретинового ряда вне зависимости от длительности их применения не влияют на развитие сердечной недостаточности.

Завершая выступление, профессор Г.Р. Галстян сформулировал следующие выводы:

- ✓ исследования EXAMINE, SAVOR-TIMI и TECOS показали отсутствие различий по частоте достижения МАСЕ в группе ингибиторов ДПП-4 по сравнению с группой плацебо у пациентов с высоким риском развития ССЗ;
- ✓ анализ post hoc исследования EXAMINE продемонстрировал отсутствие различий по частоте достижения комбинированной конечной точки у пациентов, получавших как алоглиптин, так и плацебо, а также снижение уровня NT-proBNP по сравнению с исходным;
- ✓ в настоящее время оснований для ограничения применения ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа и ССЗ не существует, однако следует более внимательно относиться к своевременной диагностике сердечной недостаточности и оптимизации терапии.

### Заключение

Поскольку СД 2 типа связан с высоким риском макрососудистых осложнений, сахароснижающие препараты должны не только эффективно снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем. На сегодняшний день доказано, что ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, ингибиторы SGLT-2 отличаются как минимум нейтральным влиянием на риск развития ССЗ. В наибольшей сте-

пени требованиям эффективности и сердечно-сосудистой безопасности отвечает алоглиптин – современный представитель ингибиторов ДПП-4, широко вошедший в диабетологическую практику. Доказано, что у пациентов с СД 2 типа и очень высоким сердечно-сосудистым риском применение алоглиптина не сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых событий, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью. ☺

<sup>29</sup> Yu O.H., Filion K.B., Azoulay L. et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 2. P. 277–284.

эндокринология

НОВЫЙ

# Випидия

АЛОГЛИПТИН

высокий уровень  
кардио-  
безопасности

4.124

## Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный<sup>1-2-3</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>1-2-3</sup> ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kodimuthali A. et al. Beilstein J. Org. Chem., 2010;6:71. <sup>2</sup> Baetta R. and Corsini A. Drugs, 2011; 71(11):1441-1467. <sup>3</sup> По данным Государственного реестра лекарственных средств(09.2015).

<sup>4</sup> White W.B. et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1327-1335. <sup>5</sup> Del Prato S. et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ. **МНН:** Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 12,5, 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 трехкомпонентной комбинации с метформин, тиазолидиндион или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, 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 уменьшать для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и тиазолидиндион.

Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция 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 коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция 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 отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функциональный класс III-IV; тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая 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. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и тиазолидиндион. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»-  
119048, Москва, ул. Усачева,  
д. 2, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 935 55 11  
Факс: +7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru  
www.endocrinology.ru



Реклама

Дата выпуска рекламы:  
апрель, 2016



# Опыт, который имеет значение

Сахарный диабет – одна из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Высокая распространенность и сохраняющаяся тенденция к увеличению числа больных обуславливают необходимость внедрения в клиническую практику новых эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, оптимальных терапевтических схем. На сегодняшний день основными целями лечения сахарного диабета считаются достижение адекватного гликемического контроля и минимизация риска развития микро- и макрососудистых осложнений. В рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов 4 марта 2016 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», на котором ведущие российские и зарубежные эксперты обсудили подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и рассмотрели терапевтические возможности широкого спектра сахароснижающих препаратов.



Профессор  
А.С. Аметов

**П**рофессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н. Александр Сергеевич АМЕТОВ в начале своего выступления отметил, что распространенность сахарного диабета (СД) продолжает увеличиваться, а значит, все большее число пациентов требует особого внимания и активного медикаментозного лечения. Кроме того, диагностика нередко запаздывает, а многие пациенты, которым диагноз поставлен, не достигают целей терапии и, следовательно, не могут управлять своим заболеванием. В результате риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

## Могут ли комплексные решения изменить существующую клиническую практику?

и преждевременной смерти увеличивается. Наличие сосудистых осложнений в свою очередь значительно снижает качество жизни пациентов<sup>1</sup>. Лечение СД представляет сложную задачу, поскольку все органы и ткани так или иначе вовлечены в патологический процесс. В основе многих нарушений, происходящих у пациентов с СД, в первую очередь лежит гипергликемия.

В настоящее время выделяют восемь причин развития гипергликемии – угрожающий октет. Прежде всего это нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина, необходимого для преодоления инсулинорезистентности. Параллельно с дисфункцией бета-клеток происходит уменьшение массы функционирующих клеток. Это может быть причиной развития и гипергликемии натощак, и постпрандиальной гликемии. Далее, если говорить о поджелудочной железе, островковом аппарате, – дисфункция альфа-клеток, которая приводит к увеличению секреции глюкагона. Как следствие, усиление глюконеогенеза и гликемии натощак. Кроме того, отмечается снижение чувствительности к инсулину тканей-мишеней.

Инсулинорезистентность клеток печени проявляется недостаточным подавлением глюконеогенеза, вследствие чего повышается уровень глюкозы натощак, а также нарушением синтеза гликогена и повышением уровня глюкозы после приема пищи. Важнейшая роль в регулировании гомеостаза глюкозы отводится и мышечной ткани. Так, развитие инсулинорезистентности и снижение утилизации глюкозы обуславливают повышение уровня глюкозы натощак и после приема пищи.

В последние годы большой научно-практический интерес вызывает изучение роли гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в регуляции секреции инсулина, а следовательно, в регуляции гомеостаза глюкозы в организме. Доказана важная роль таких гормонов, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП). Снижение сигналов, со стороны ГПП-1/ГИП, обмена информацией между различными органами и тканями, продукции ГПП-1/ГИП, хотя это достаточно редко встречается, так же как и резистентность бета-клеток к ГПП-1/ГИП, приводят к уменьшению постпрандиальной

<sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

секреции инсулина и постпрандиальной гликемии.

Клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о существовании причинно-следственной связи между нарушением регуляции гомеостаза глюкозы и работой центральной нервной системы, в частности о развитии резистентности к инсулину в головном мозге в связи с дисфункцией нейромедиаторов.

И еще один из центральных органов, обеспечивающий баланс глюкозы в организме, – почки. Повышение реабсорбции глюкозы почками приводит к гиперфильтрации<sup>2</sup>.

Почки выполняют ряд важнейших функций, таких как фильтрация, секреция, реабсорбция. Почки выполняют эндокринную и метаболическую функции, вырабатывая физиологически активные вещества. Базовые функции почек считаются критическими в регуляции баланса жидкости и электролитов, осмолярности жидкостей тела, кислотного баланса, выделения метаболических отходов и чужеродных молекул.

Почки участвуют в регуляции артериального давления (АД), секреции гормонов и баланса глюкозы. Они, так же как и бета-клетка, будучи «энергетическим сенсором», контролируют концентрацию циркулирующих нутриентов (с участием нейрогормональных сигналов) и обеспечивают баланс глюкозы в организме<sup>3</sup>.

Профессор А.С. Аметов отметил, что оптимальное лечение СД 2 типа предполагает работу в двух направлениях – управление гипергликемией и дисметаболическим синдромом. «Настало время для расширения

и переопределения концепции интенсивной терапии», – подчеркнул докладчик. Целью интенсивной терапии при СД должно стать снижение риска развития и прогрессирования осложнений посредством реализации мероприятий, направленных на уменьшение сосудистого риска, на регулярной и долгосрочной основе.

При анализе целого ряда исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS и др.), посвященных изучению параметров гликемического контроля, продемонстрирована значимость контроля гликированного гемоглобина (HbA1c) для снижения риска развития осложнений у пациентов с СД<sup>4</sup>. Однако показана необходимость ограничения жесткого гликемического контроля существующими фармацевтическими препаратами. Это обусловлено тем, что стандартный подход к оценке эффективности лечения СД по уровню HbA1c предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает его колебаний.

Необходимо лечить само заболевание, а не его симптом, то есть гипергликемию. «Важно понять, что мы лечим заболевание, а не просто снижаем глюкозу, мы лечим пациента, а не его уровень гликемии. Глюкоза – это энергия, без которой не происходит ни один процесс в организме, – подчеркнул докладчик. – Это один из основных энергетических субстратов. В организме существует так называемый системный запрос энергии, а также система, занимающаяся распределением этого запроса».

В связи с изменением представлений о механизмах развития СД 2 типа

и развитием концепции «угрожающий октет» необходимо менять и принципы лечения<sup>2</sup>.

Управление СД 2 типа сегодня требует применения комбинаций препаратов для коррекции разных патофизиологических дефектов. Для предотвращения дисфункции бета-клеток терапия должна начинаться как можно раньше<sup>5</sup>.

В настоящее время для лечения СД 2 типа существует несколько классов сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия: производные сульфонилмочевины, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), агонисты ГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2). Ингибиторы SGLT-2 – новый класс антидиабетических препаратов, влияющих на регуляцию гликемии независимо от секреции инсулина и гликемического статуса пациента. Особенностью данного класса препаратов является их влияние на снижение массы тела, артериального давления и, что важно, минимальный риск гипогликемий<sup>6</sup>. Активный и высокоселективный ингибитор SGLT-2 обратимого действия дапаглифлозин (Форсига®, компания «АстраЗенека») позволяет улучшить контроль СД 2 типа<sup>7</sup>.

В пяти независимых наблюдательных исследованиях проводилась оценка снижения уровня HbA1c и массы тела в стандартной практике на этапе первичного звена здравоохранения Великобритании у пациентов с СД 2 типа, которым был назначен дапаглифлозин<sup>8-12</sup>. Анализ данных подтвердил эффективность

<sup>2</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>3</sup> Triplitt C.L. Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation // *Am. J. Manag. Care*. 2012. Vol. 18. № 1. Suppl. P. S11–S16.

<sup>4</sup> Dhar G.C. Intensive glycaemic control: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT trials for family physicians // *Can. Fam. Physician*. 2009. Vol. 55. № 8. P. 803–804.

<sup>5</sup> Pratley R.E. The early treatment of type 2 diabetes // *Am. J. Med*. 2013. Vol. 126. № 9. Suppl. 1. P. S2–S9.

<sup>6</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. М., 2015.

<sup>7</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

<sup>8</sup> Htike Z.Z., Lin M., Davies M.J., Lawrence I.G. Real life initial experience of using dapagliflozin in a university teaching hospital // *Diabet. Med*. 2015. Vol. 32. Suppl. 1. P. 173. Poster 471.

<sup>9</sup> Down S., Chainey A., Bickerton A. Real life experience in the use of dapagliflozin // *Diabet. Med*. 2015. Vol. 32. Suppl. 1. P. 105. Poster 246.

<sup>10</sup> Kannan R.B., Othonos N., Dimitriadis G. et al. The outcome of dapagliflozin use in a real-life clinical setting in multi-district general hospitals // *Diabet. Med*. 2015. Vol. 32. Suppl. 1. P. 173. Poster 470.

<sup>11</sup> Min T., Dixon A., Varnavas P. et al. Dapagliflozin is more effective in the most poorly controlled diabetic patients // *Diabet. Med*. 2015. Vol. 32. Suppl. 1. P. 103. Poster 238.

<sup>12</sup> McGovern A.P., Dutta N., Munro N. et al. Dapagliflozin: clinical practice compared with pre-registration trial data // *Br. J. Diab. Vasc. Dis*. Vol. 14. № 4. P. 138–143.



терапии дапаглифлозином в условиях реальной клинической практики. Было отмечено снижение уровня HbA1c и массы тела на фоне терапии дапаглифлозином при разных схемах лечения: двойной комбинации (добавление к метформину), тройной и при добавлении к инсулину<sup>13</sup>.

Далее профессор А.С. Аметов рассмотрел клинический случай.

Пациент 58 лет. Заболевание выявлено восемь лет назад. Сахароснижающая терапия включала метформин 250 мг/сут и гликлазид модифицированного высвобождения 90 мг/сут. У пациента – дистальная диабетическая полинейро-

патия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония II стадии, в 2013 г. – тромбоз легочной артерии. Индекс массы тела – 35,2 кг/м<sup>2</sup>. Уровень HbA1c – 8,6%.

Далее пациент получал интенсивную терапию: ситаглиптин и метформин в фиксированной комбинации 50/100 мг два раза в сутки, гликлазид модифицированного высвобождения 90 мг/сут, метформин пролонгированного действия 500 мг на ночь. В комплекс сахароснижающей терапии добавили препарат Форсига® 10 мг. Уже на шестой день приема препарата у пациента нормализовался уровень HbA1c.

Таким образом, ингибитор SGLT-2 (дапаглифлозин) стал оптимальным препаратом для интенсификации терапии у данного пациента. Дополнительные плюсы его применения – умеренное снижение артериального давления и низкий риск гипогликемий.

Завершая выступление, профессор А.С. Аметов отметил, что ингибитор SGLT-2 (препарат Форсига®) показан пациентам с СД 2 типа на всех этапах терапии для улучшения гликемического контроля. Он может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами<sup>6</sup>.



Профессор  
А. Джиаккари

**П**рофессор Андреа ДЖИАККАРИ (президент Ассоциации по исследованию диабета, отделение эндокринных и метаболических заболеваний Университета А. Gemelli, Рим, Италия) в своем выступлении сделал акцент на выборе оптимальной терапии для достижения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Докладчик констатировал, что сегодня на фармацевтическом рынке существует большой выбор сахароснижающих препаратов. В связи с этим перед клиницистами

#### Дапаглифлозин – место в реальной клинической практике. Идеальный пациент – какой он?

стоит серьезная задача – выбрать для пациента наиболее эффективную и безопасную схему лечения.

Чтобы подобрать терапию, необходимо учитывать массу тела пациента, его возраст, сопутствующие заболевания, наличие осложнений, диету, наличие физической нагрузки, комплаентность, характер работы, гликемический фенотип и патогенез гипергликемии, а также клинический фенотип<sup>14</sup>.

На сегодняшний день метформин остается одним из самых широко применяемых антидиабетических препаратов. Он рекомендован в качестве стартовой терапии при СД 2 типа. Это обусловлено тем, что метформин является единственным препаратом с доказанной эффективностью в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа<sup>15</sup>. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен.

Что и как можно комбинировать с метформином? Как выбрать правильный вариант?

В настоящее время известно шесть классов препаратов для лечения СД, которые можно использовать в комбинации с метформином: производные сульфонилмочевины, акарбоза, пиоглитазон, инкретины (ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1), ингибиторы SGLT-2, инсулин. При наличии шести классов препаратов можно составить 720 вариантов их комбинаций с метформином. Как выбрать нужную комбинацию? Основываться на личном опыте или эффективности терапии? Однако у разных пациентов эффективность одной и той же терапии может быть различной...

Оптимальный выбор должен быть основан на данных за и против для каждого варианта терапии, то есть на доказательной медицине.

Докладчик рассмотрел несколько классов сахароснижающих препаратов с точки зрения доказательной базы. Производные сульфонилмочевины и репаглинид обладают быстрым действием и экономичес-

<sup>13</sup> Wilding J., Beekman W., Blak B. et al. Changes in HbA1c and weight in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin treatment in routine UK primary care. EASD, 2015. Abstr. 737.

<sup>14</sup> Stolar M. W. Defining and achieving treatment success in patients with type 2 diabetes mellitus // Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85. № 12. Suppl. P. S50–S59.

<sup>15</sup> Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

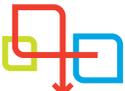
# ФОРСИГА®

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ингибитор  
SGLT2 с 4-летней доказанной  
эффективностью и безопасностью <sup>1</sup>

- Значимое снижение  $HbA_{1c}$  <sup>1-4</sup>
- + Стабильное снижение массы тела <sup>1-4</sup>
- + Снижение артериального давления <sup>1-4</sup>
- + Низкий риск гипогликемии <sup>1-4</sup>



1 таблетка в сутки, в любое время,  
независимо от приема пищи<sup>2</sup>

  
**форсига**  
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг  
простое достижение успеха



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forxiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опадрай® II желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; **оболочка таблетки:** Опадрай® II желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **ОПИСАНИЕ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** Крутые 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:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВХ09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (Ki) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндиолами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндиолами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами 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 препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформином:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Краткий обзор профиля безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головкружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены часто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии. Часто:** вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд. **Нарушения метаболизма и питания. Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто:** повышение потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто:** дизурия, полиурия. **Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные. Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **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 пачке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предоставлена только для медицинских работников. ССЫЛКИ: 1. DeI Prato S, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581-90; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014; 3. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;373:2223-33; 4. Bailey CJ, et al. *BMC Med* 2013;11:43; 5. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. // Сайт Правительства России [Электронный ресурс], 13.01.2016. URL: <http://government.ru/docs/21361/>



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ки доступны. Аргументами против их применения в комбинации с метформином служат высокая частота гипогликемии, быстрое истощение бета-клеток, увеличение массы тела и сердечно-сосудистого риска. Противопоказанием к применению производных сульфонилмочевины и репаглинида является хроническая болезнь почек. В некоторых источниках указывается на определенный риск развития инфаркта миокарда на фоне их применения.

К преимуществам агонистов ГПП-1 относятся отсутствие риска развития гипогликемии, значительное уменьшение массы тела и сердечно-сосудистого риска, легкое титрование дозы. Однако среди их недостатков называют побочные эффекты со стороны ЖКТ, необходимость инъекций и высокую стоимость. Препараты этого класса не показаны при хронической почечной недостаточности.

Преимуществами препаратов класса ингибиторов ДПП-4, или глиптинов, считаются отсутствие риска развития гипогликемии, стимуляция секреции инсулина/подавление секреции глюкагона, редкие побочные эффекты, отсутствие влияния на факторы сердечно-сосудистого риска, побочных эффектов со стороны ЖКТ и необходимости титрования дозы. Единственный аргумент против – высокая стоимость препаратов. Получены данные о небольшом риске развития сердечной недостаточности на фоне применения ингибиторов ДПП-4, однако они противоречивы.

Большой интерес в медицинском сообществе вызывает новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы SGLT-2, или глифлозины. У пациентов с СД 2 типа существенный вклад в поддержание гипергликемии вносит повышенная реабсорбция глюкозы почками. Ингибиторы SGLT-2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции выведения ее с мочой. При этом действие ингибиторов SGLT-2 не зависит от степени резистентности к инсулину и недостаточности бета-клеток<sup>16</sup>.

Сахароснижающая эффективность комбинированной терапии ингибитором SGLT-2 (дапаглифлозином 10 мг) и метформином была сравнима с таковой комбинации производного сульфонилмочевины глипизида и метформина. На фоне лечения ингибитором SGLT-2 в сочетании с метформином дольше сохранялся контроль HbA1c<sup>17</sup>.

Применение дапаглифлозина в комбинации с инсулином улучшало управление гликемией, стабилизировало дозу инсулина и способствовало снижению массы тела и артериального давления у пациентов без увеличения частоты гипогликемических эпизодов<sup>18</sup>.

Многочисленные исследования подтверждают, что ингибиторы SGLT-2 могут использоваться для лечения пациентов с СД 2 типа как в монотерапии, так и в комбинации с метформином, глиптинами, пиоглитазоном, инсулином и другими классами препаратов. Отсутствие гипогликемии и инсулиннезависимый механизм действия делают дапаглифлозин

(препарат Форсига®) обоснованным дополнением к существующим вариантам лечения<sup>19</sup>.

Анализ результатов наблюдений в реальной клинической практике и рандомизированных клинических исследований позволяет сделать вывод: дапаглифлозин обеспечивает сравнимое снижение уровня HbA1c, артериального давления и массы тела. Так, по данным реальной клинической практики, при добавлении дапаглифлозина к метформину и инсулину уровень HbA1c снижается в среднем на 0,80–1,16% (против -0,84–0,96% в клинических исследованиях), масса тела – на 2,5–4,6 кг (против -2,65 кг (метформин) и -1,6 кг (инсулин)), систолическое артериальное давление – на 2,3 мм рт. ст. (против -5,1 мм рт. ст. (метформин) и -6,7 мм рт. ст. (инсулин))<sup>13,20–22</sup>. Таким образом, ингибиторы SGLT-2 в комплексной сахароснижающей терапии продемонстрировали эффективность во всех группах пациентов, отсутствие риска развития гипогликемии, устранение глюкозотоксичности, значимое и стойкое снижение массы тела и артериального давления. Из отрицательных эффектов группы глифлозинов стоит отметить незначительное увеличение риска развития урогенитальных инфекций и снижение эффективности при низком уровне расчетной скорости клубочковой фильтрации<sup>23</sup>.

Профессор А. Джааккари представил данные исследований, подтверждающие эффективность комбинации ингибиторов SGLT-2 и ДПП-4 у пациентов с СД 2 типа.

<sup>16</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.

<sup>17</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.

<sup>18</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.

<sup>19</sup> Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A. et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2217–2224.

<sup>20</sup> Scheerer M.F., Kostev K., Meng A. et al. HbA1c-senkung und insulinbedarf unter SGLT-2-inhibitoren in kombination mit insulin bei patienten mit typ 2 diabetes mellitus in Deutschland // *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2015. Vol. 10. № S01. Abstr. P99.

<sup>21</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>22</sup> Wilding J.P., Woo V., Rohwedder K. et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 2. P. 124–136.

<sup>23</sup> Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 1335–1380.



Препараты этих классов обладают сопоставимой сахароснижающей эффективностью и взаимодополняют действие друг друга вследствие влияния на разные звенья патогенеза. Было проведено прямое сравнительное исследование, в котором пациентам с СД 2 типа, не компенсированным на монотерапии метформином, дополнительно назначали дапаглифлозин,

саксаглиптин или их комбинацию. На 24-й неделе применения в группе саксаглиптина и метформина 18% пациентов достигли уровня  $HbA1c < 7\%$ , в группе дапаглифлозина и метформина – 22%, в группе тройной комбинации «саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин» таковых было 41%. Таким образом, было продемонстрировано преимущество трехком-

понентной комбинации для достижения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа<sup>24</sup>. В заключение профессор А. Джаикари подчеркнул, что единого решения при выборе терапии СД 2 типа быть не может, лечение должно быть индивидуальным. Необходимо тщательно взвешивать преимущества и недостатки каждого препарата для конкретного пациента.



Профессор  
Т.Ю. Демидова

Роли инкретиннаправленной терапии в лечении пациентов с СД 2 типа рассказала профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, д.м.н. Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА. В клинической практике используют два основных класса данных препаратов: ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1. На сегодняшний день ингибиторы ДПП-4 составляют серьезную конкуренцию препаратам сульфонилмочевины, поскольку зарекомендовали себя как эффективные сахароснижающие препараты с доказанным профилем безопасности как в отношении риска развития

### Инкретиннаправленная терапия: уверенность, основанная на многолетнем опыте

сердечно-сосудистых событий, так и в отношении риска развития панкреатитов и рака поджелудочной железы. Саксаглиптин (препарат Онглиза) продолжает оставаться одним из самых изученных представителей класса ингибиторов ДПП-4, а его применение в комбинации с метформином – одним из самых распространенных<sup>25-27</sup>.

Действительно, в прямом сравнительном исследовании саксаглиптин продемонстрировал сопоставимую сахароснижающую эффективность с препаратом сульфонилмочевины на протяжении двух лет терапии у пациентов с СД 2 типа. При этом получавшим саксаглиптин и метформин не требовалось титрации дозы препарата. В то же время принимавшим препарат сульфонилмочевины (в данном случае глипизид) и метформин титрация дозы в среднем потребовалась дважды, трети пациентам даже более двух раз. Аналогичное снижение уровня  $HbA1c$  в обеих группах сохранялось в течение двух лет (104 недель). Необходимо отметить, что при равной сахароснижающей эффективности саксаглиптина и препарата сульфонилмочевины частота гипогликемий, отмеченных в группе сак-

саглиптина и метформина, была в 10 раз меньше, чем в группе сравнения, – 3 против 36,3% случаев<sup>25,26</sup>. Анализ результатов трехлетнего (154 недели) наблюдения по оценке эффективности комбинированной терапии саксаглиптином и метформином у больных СД 2 типа свидетельствовал о том, что эта схема терапии обеспечивает более длительный, клинически значимый гликемический контроль по сравнению с монотерапией метформином. При этом не увеличивается риск развития эпизодов гипогликемии и повышения массы тела (см. рисунок)<sup>27</sup>. Важную роль в принятии решения по инициации сахароснижающей терапии играет эффективность препарата. Установлено, что при использовании стартовой комбинации «саксаглиптин 5 мг + метформин» динамика показателей  $HbA1c$  зависела от исходного уровня гликемии. Так, через 24 недели лечения у всех пациентов, получавших саксаглиптин в сочетании с метформином, наблюдалось достоверное снижение уровня  $HbA1c$  от исходного, причем чем выше был исходный уровень, тем значительнее было снижение. Необходимо отметить, что в данном исследовании у паци-

<sup>24</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>25</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>26</sup> Göke B., Gallwitz B., Eriksson J.G. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 4. P. 307–316.

<sup>27</sup> Rosenstock J., Gross J.L., Aguilar-Salinas C. et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naïve and metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2013. Vol. 30. № 12. P. 1472–1476.



## Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

ентов с СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c выше 10% назначение саксаглиптина вместе с метформином привело к уменьшению данного показателя на 3,3%<sup>28</sup>.

В настоящее время одним из важнейших критериев при выборе терапии является безопасность, в том числе отсутствие влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В крупномасштабном многоцентровом проспективном исследовании IV фазы SAVOR-TIMI 53, в котором участвовало 16 492 пациента, оценивали сердечно-сосудистую безопасность саксаглиптина<sup>29</sup>. Преимущество исследования состояло в том, что оно включало пациентов с разными исходными характеристиками. Поэтому полученные результаты могут быть с большей достоверностью экстраполированы на всю когорту пациентов с СД 2 типа в повседневной клинической практике.

Применение саксаглиптина у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами сердечно-сосудистого риска не сопровождалось увеличением частоты развития нефатального инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. В исследовании установлено увеличение частоты госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (3,5 и 2,8% соответственно). Вместе с тем разница между группами была небольшой, а среди лиц, госпитализированных по ее поводу,

не отмечалось увеличения частоты смертей. В исследовании SAVOR уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в группах саксаглиптина и плацебо не различались. Уровень NT-proBNP позволяет объективно оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и предсказать неблагоприятный прогноз<sup>30</sup>.

Кроме того, доказано, что саксаглиптин – один из наиболее безопасных антидиабетических препаратов для лечения пациентов старшей возрастной группы. Применение саксаглиптина у пожилых больных не увеличивало риска развития острого инфаркта миокарда, инсульта. На фоне такой терапии не зафиксировано повышения частоты сердечно-сосудистой смерти. Риск госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности не зависел от возраста пациентов<sup>31</sup>.

По мнению докладчика, предпочтительным методом лечения СД 2 типа является фиксированная комбинация метформина модифицированного высвобождения (МВ) и саксаглиптина (препарат Комбоглиз Пролонг®, компания «АстраЗенека»).

Препарат Комбоглиз Пролонг® объединяет два гипогликемических препарата с дополняющими механизмами действия. Особенность лекарственной формы метформина МВ заключается в строении гидрофильной матричной системы таблетки. Попадая в ЖКТ, матричная система гидратируется под воздействием желудочного

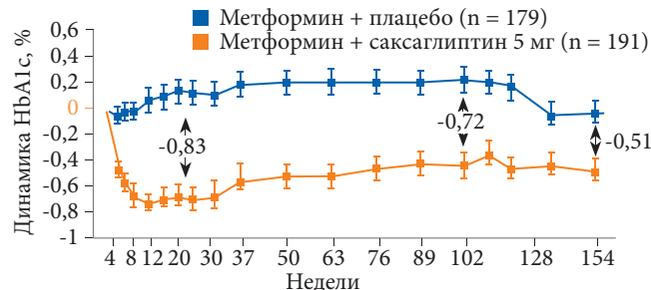


Рисунок. Гликемический контроль при приеме саксаглиптина<sup>27</sup>

сока с образованием геля, что в сочетании с физиологическим замедлением моторики ЖКТ в ночное время обеспечивает равномерную абсорбцию метформина гидрохлорида в верхних отделах ЖКТ<sup>32</sup>. Это позволяет принимать препарат один раз в сутки, после ужина, и, как следствие, может способствовать повышению приверженности терапии<sup>33</sup>. Зафиксирована лучшая переносимость данной формы по сравнению с обычной формой метформина: снижение частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ на 50%, риска развития диареи на 75%<sup>34</sup>.

Препарат Комбоглиз Пролонг® эффективно контролирует гликемию, характеризуется сердечно-сосудистой безопасностью, низким риском развития гипогликемии, отсутствием влияния на массу тела<sup>31,32</sup>.

Далее Т.Ю. Демидова остановилась на терапевтической эффективности агонистов ГПП-1. Профессор отметила, что 10 лет назад в нашей стране был зарегистрирован первый аналог ГПП-1 эксенатид (Баета®, компания «АстраЗенека») <sup>35</sup>. За эти годы накоплен положительный опыт его использования в диабетологической практике. В многочисленных исследова-

<sup>28</sup> Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E. et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 6. P. 611–622.

<sup>29</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>30</sup> Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial // Circulation. 2014. Vol. 130. № 18. P. 1579–1588.

<sup>31</sup> Leiter L.A., Teoh H., Braunwald E. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 6. P. 1145–1153.

<sup>32</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг с изменениями 1–3. Регистрационное удостоверение ЛП-002068 от 14.05.2013.

<sup>33</sup> Han S., Iglay K., Davies M.J. et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 8. № 6. P. 969–977.

<sup>34</sup> Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I. et al. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 10. P. 1635–1645.

<sup>35</sup> Медицинский портал Государственного реестра лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?idReg=10077&t=.



дованиях эксенатид продемонстрировал клинически значимое дозозависимое долгосрочное улучшение основных параметров гликемического контроля при низком риске развития гипогликемии<sup>36</sup>. Выбор способа дальнейшей интенсификации лечения у больных СД 2 типа, уже получающих инсулин, но не достигающих на его фоне удовлетворительного гликемического контроля, является зоной особой ответственности каждого специалиста. Терапия таких пациентов осложняется возрастающим риском развития гипогликемий вследствие повышения дозы инсулина, увеличения массы тела, необходимостью обеспечения адекватной дозой инсулина и других сахароснижающих средств в случае комбинированного использования.

Поэтому на сегодняшний день для интенсификации инсулинотерапии предлагается комбинация агониста ГПП-1 (Баеты) и базального инсулина<sup>6</sup>. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании показано, что сахароснижающий эффект эксенатида при использовании с базальным инсулином (гларгином) сравним с таковым у инсулина лизпро. Динамика уровня HbA1c также была сопоставимой. Эксенатид обеспечивает снижение уровня HbA1c, воздействуя на постпрандиальную гипергликемию. На фоне терапии, включающей препарат Баета<sup>®</sup>, у пациентов с СД 2 типа отмечалось более выраженное снижение гликемии натощак. Кроме того, применение эксенатида в сочетании с гларгином привело к статистичес-

ки значимому снижению массы тела (-2,5 кг) по сравнению с применением лизпро и гларгина<sup>37</sup>. Следовательно, добавление агониста ГПП-1 короткого действия вместо ультракороткого инсулина перед приемом пищи представляет новую терапевтическую стратегию для пациентов, у которых интенсификация лечения базальным инсулином не приводит к оптимальному гликемическому контролю. Подводя итог, профессор Т.Ю. Демидова отметила, что выраженный сахароснижающий эффект – ключевая линия стратегии подхода к лечению и уменьшению сосудистых рисков у пациентов с СД 2 типа. Поэтому инкретиновая терапия представляет собой хорошую альтернативу традиционным терапевтическим стратегиям.

### Заключение

На сегодняшний день при выборе терапии пациентов с СД 2 типа рассматривается не только сахароснижающая эффективность препаратов, но и их сердечно-сосудистая безопасность, риск развития гипогликемии и увеличения массы тела. В последние годы были разработаны и внедрены в клиническую практику новые классы сахароснижающих препаратов, такие как ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1 и ингибиторы SGLT-2. Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup> (компания «АстраЗенека») объединяет два гипогликемических препарата – ингибитор ДПП-4 саксаглиптин и метформин. Они обладают взаимодополняющими механизмами действия. Компоненты препарата Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup> демонстрируют эффективный гликемический контроль и сердечно-сосудистую безопасность, хорошую переносимость, низкий риск развития гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела. Фиксированная ком-

бинация способствует улучшению приверженности пациентов лечению. Как показали результаты исследований, терапию фиксированной комбинацией Комбоглиз Пролонг<sup>®</sup> можно рекомендовать пациентам пожилого возраста в силу хорошей эффективности и переносимости<sup>32</sup>. Препарат Форсига<sup>®</sup> (компания «АстраЗенека») представляет собой современное антигипергликемическое средство, в состав которого входит дапаглифлозин. Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT-2 обратимого действия. Основной гипогликемический эффект дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и его активности. Дапаглифлозин обладает высокой биодоступностью при введении внутрь, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. В многочисленных исследованиях препарат Форсига<sup>®</sup> как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии продемонстрировал эффективное снижение гликемии при низком риске гипогликемий. До-

полнительными преимуществами препарата являются снижение массы тела и артериального давления без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Режим применения препарата – один раз в сутки независимо от приема пищи в любое удобное время – способствует повышению приверженности пациентов лечению<sup>7</sup>. Баета<sup>®</sup> (эксенатид) – гипогликемический препарат для подкожного введения. Он является стимулятором рецепторов ГПП-1. Баета<sup>®</sup> имитирует эффект природного гормона инкретина человека – ГПП-1, выделяемого во время приема пищи. Уникальными свойствами данного препарата являются глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, подавление выброса глюкагона после еды, замедление скорости и снижение потребления пищи, что приводит к уменьшению массы тела. Применение препарата Баета<sup>®</sup> приводит к нормализации углеводного обмена. На фоне терапии отмечаются уменьшение массы тела и низкий риск гипогликемий. Клиническая эффективность Баеты<sup>®</sup> была доказана в ряде длительных исследований. ●

<sup>36</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета с учетом изменений 1–7. Регистрационное удостоверение ЛС 002221 от 09.06.2011.

<sup>37</sup> Diamant M., Nauck M.A., Shaginian R. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 10. P. 2763–2773.

эндокринология

МОСКОВСКАЯ ГОРОДСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ  
ГБОУ ВПО "МГМСУ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА" МЗ РФ  
ГБОУ ВПО «ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА» МЗ РФ

**Общими усилиями и многофакторным  
подходом в борьбе против диабета!**

## ШКОЛЫ ДЛЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

**19 апреля 2016**

### Школа I

*Персонализированный подход  
к терапии больных сахарным диабетом 2 типа –  
залог успеха и профилактики осложнений*

**16 мая 2016**

### Школа II

*Пациенты пожилого возраста –  
уязвимый пациент, выбор сахароснижающей  
терапии*

**Москва, Новый Арбат, д. 36**

Мероприятия аккредитованы  
координационным советом НМО МЗ РФ

**Подробная информация на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)**

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



MedQ+



# Оптимизация управления сахарным диабетом 2 типа: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ИНКРЕТИНОВУЮ ЭРУ

*Рассмотрению новых возможностей оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа был посвящен сателлитный симпозиум компании MSD, организованный в рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов (Москва, 4 марта 2016 г.). На мероприятии обсуждались вопросы эффективности ингибитора дипептидилпептидазы 4 ситаглиптина у больных сахарным диабетом 2 типа, влияния ситаглиптина и его комбинации с метформином на параметры, определяющие степень сердечно-сосудистого риска, функцию почек, жировой обмен.*



Профессор  
А.М. Мкртыян

## Современная эпоха управления сахарным диабетом 2 типа: от прошлого к настоящему

тологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, увеличение распространенности СД влечет за собой повышение частоты микро- и макрососудистых осложнений, ассоциированных в первую очередь с хронической гипергликемией. В то же время каждый второй пациент с СД 2 типа не достигает целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c), а многие сахароснижающие препараты, представленные на рынке, имеют те или иные ограничения, связанные с безопасностью, переносимостью и долгосрочностью эффекта.

Настоящий прорыв в стратегии терапии СД произошел в начале XXI в., когда появились препара-

ты на основе инкретинов. Первые упоминания о неких факторах, секретируемых желудочно-кишечным трактом, относятся к 1902 г. В 1932 г. J. La Barre ввел термин «инкретин» (intestine secretion insulin). Через 32 года было показано действие инкретинов, в 1966 г. дано первое описание дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

За десять лет, начиная с 1973 г., идентифицированы глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) как инсулиноотропные гормоны, появились исследования, доказывающие, что патогенетический механизм развития СД 2 типа в определенной степени связан со снижением уровня инкретинов и инкретинового ответа.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

Таким образом, инкретин-направленная терапия полностью отвечает патогенетическим основам развития СД 2 типа.

Если ГИП и ГПП-1 глюкозозависимо стимулируют секрецию инсулина бета-клетками, возможно, даже усиливают пролиферацию и выживаемость бета-клеток, то ГПП-1 дополнительно глюкозозависимо ингибирует секрецию глюкагона в альфа-клетках (подавление гликогенолиза).

В 1995 г. ДПП-4 была признана ферментом, который инактивирует ГИП и ГПП-1.

В настоящее время исследование эффектов ингибиторов ДПП-4 продолжается. Одним из лидеров этих исследований считается компания MSD. В 1999 г. именно компания Merck инициировала программу разработки ингибиторов ДПП-4. Спустя год принято пролекарство P 32/98, разработка которого была приостановлена из-за токсичности.

Однако команда ученых, выявив, что селективное ингибирование ДПП-4 может являться важным фактором для благоприятного профиля безопасности, усовершенствовала молекулу, и в 2001 г. состоялась идентификация ситаглиптина как высокоселективного ингибитора ДПП-4. В 2002 г. дан старт клиническим исследованиям, и уже в 2006 г. первый селективный ингибитор ДПП-4 – Янувия (ситаглиптин) – был одобрен к применению и впервые стал доступен для пациентов с СД 2 типа.

Начиная с 2008 г. все регистрируемые препараты обязаны получать одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой безопасности. Оценке сердечно-сосудистых исходов при применении ситаглиптина было посвящено крупнейшее рандомизированное клиническое исследование TECOS<sup>1</sup>, про-

водившееся с декабря 2008 г. по декабрь 2015 г. В него был включен 14 761 пациент с СД 2 типа из разных стран, в том числе из России.

Сравнивая исследование TECOS с двумя другими исследованиями по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4 – саксаглиптина (SAVOR-TIMI) и алоглиптина (EXAMINE), профессор А.М. Мкртумян отметил, что исследование TECOS отличалось максимальной длительностью (три года) и количеством событий (1690).

Исследование проводилось до достижения свыше 1300 подтвержденных событий первичной комбинированной конечной точки.

В исследование включались больные СД 2 типа (HbA1c > 6,5% и < 8%) старше 50 лет с сердечно-сосудистыми событиями, применявшие ранее сахароснижающие препараты, за исключением инкретинов. Участников рандомизировали на две равнозначные группы: группу стандартной терапии и ситаглиптина (n = 7332) и группу стандартной терапии и плацебо (n = 7339).

Основная цель исследования TECOS – показать, что риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии, не превышает таковой у пациентов на стандартной терапии без ситаглиптина.

Необходимо отметить, что сердечно-сосудистую безопасность и сердечно-сосудистые преимущества терапии ситаглиптином предполагалось оценивать независимо от сахароснижающего действия препарата, уровни HbA1c должны быть сходными в двух группах при подборе сахароснижающей терапии.

В первые четыре месяца исследования получена разница в динамике показателей HbA1c – более

Если ГИП и ГПП-1 глюкозозависимо стимулируют секрецию инсулина бета-клетками, возможно, даже усиливают пролиферацию и выживаемость бета-клеток, то ГПП-1 дополнительно глюкозозависимо ингибирует секрецию глюкагона в альфа-клетках (подавление гликогенолиза). В 1995 г. ДПП-4 была признана ферментом, который инактивирует ГИП и ГПП-1

значимое их снижение наблюдалось в группе ситаглиптина, в этот период по протоколу исследования запрещалось проводить интенсификацию терапии. В дальнейшем для достижения целевых значений HbA1c в обеих группах врачам рекомендовалось изменять дозы препаратов и интенсифицировать сахароснижающую терапию, что чаще проводилось у пациентов группы плацебо. Пациенты группы ситаглиптина значительно позже и в меньшем проценте случаев получали инсулинотерапию по сравнению с пациентами группы плацебо. На протяжении всего исследования и к концу наблюдения значения HbA1c в обеих группах были сопоставимыми.

Оценка результатов по первичной комбинированной конечной точке показала отсутствие статистически значимой разницы между группами, была доказана гипотеза non-inferiority, то есть было продемонстрировано, что добавление ситаглиптина к проводимой терапии не приводит к повышению сердечно-сосудистых осложнений.

Особый интерес вызвал анализ результатов исследования TECOS по одной из вторичных

<sup>1</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.



конечных точек – частоте госпитализаций по причине сердечной недостаточности, поскольку в исследовании EXAMINE, например, отмечено недостоверное увеличение частоты госпитализаций (на 19%), в исследовании SAVOR-TIMI – достоверное (на 27%).

В исследовании TECOS как в отношении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, так и в отношении частоты сердечно-сосудистой смерти различий между группами не зафиксировано. Полученные результаты дают основание полагать, что ситаглиптин обладает профилем сердечно-сосудистой безопасности.

Еще в одном исследовании оценивалась эффективность дли-

тельного (в течение пяти лет) применения Янувии у больных СД 2 типа в комбинации с метформином по сравнению с комбинацией сульфонилмочевины и метформина<sup>2</sup>. Полученные данные свидетельствуют, что комбинация «Янувия + метформин» обеспечивает долгосрочный контроль уровня HbA1c, способствуя на протяжении пяти лет терапии более выраженному контролю глюкозы в крови по сравнению с комбинацией сульфонилмочевины с метформином. Кроме того, на фоне приема Янувии в комбинации с метформином у пациентов отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение массы тела и достигнутый результат сохранился в течение всего периода

наблюдения. Препарат Янувия (ситаглиптин) зарегистрирован в России в 2007 г., препарат Янумет (ситаглиптин + метформин) – в 2010 г. Следует отметить, что компания MSD была удостоена премии Галена за препарат Янувия в 2007 г. в номинации «Лучший фармацевтический продукт», в 2006 и 2010 гг. – награждена премиями за «Зеленый синтез». В настоящее время количество назначений ситаглиптина, в том числе его фиксированных комбинаций с метформином, во всем мире составляет 86,5 млн.

«Янувия и Янумет – это, по сути, блокбастеры сахароснижающих препаратов по результатам 2014 г.», – констатировал профессор А.М. Мкртумян.



Профессор  
Н.А. Петунина

По словам заведующей кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, регулярно обновляющиеся данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что СД остается важной медицинской проблемой во всем мире. При этом прирост заболеваемости происходит прежде всего

#### Персонализированный подход к управлению сахарным диабетом 2 типа

за счет увеличения числа больных трудоспособного возраста (40–60 лет). В США таковые составляют порядка 63% от общего числа пациентов с СД 2 типа.

В связи с вышесказанным особенно актуальным является вопрос персонализированного подхода к лечению. Данное положение признано основополагающим как в международных, так и в российских рекомендациях. В алгоритме Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) был сделан акцент на выборе индивидуальных целей терапии. При определении индивидуального целевого уровня HbA1c следует оценивать возраст пациента или ожидаемую продолжительность жизни, наличие макрососудистых осложнений и риск развития тяжелых гипогликемий. Не менее важным аспектом персонализированного подхода к лечению является разработка стратегии лечения совместно с пациентом. Установление конкретного набора фенотипических и генотипи-

ческих маркеров в ближайшей перспективе также должно помочь в выработке индивидуальных стратегий лечения больных СД 2 типа.

В настоящее время в арсенале клиницистов имеется широкий спектр сахароснижающих лекарственных средств. Профессор Н.А. Петунина акцентировала внимание аудитории на выборе комбинированной терапии. Поскольку среди больных СД 2 типа преобладают лица среднего возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, для предупреждения развития осложнений наиболее целесообразно назначать комбинацию из двух сахароснижающих препаратов.

Потенциальные преимущества ранней комбинированной терапии подтверждены результатами целого ряда исследований. Показано, что в среднем 42% пациентов с СД 2 типа на монотерапии метформином не достигают целевых уровней HbA1c за двухлетний

<sup>2</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.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

период наблюдения. Клиническая инерция в отношении интенсификации сахароснижающей терапии у некомпенсированных пациентов на монотерапии метформинном может обернуться серьезными последствиями: нарастанием глюкозотоксичности и развитием осложнений.

Если пациенты с уровнем HbA1c  $\geq 7\%$  не получают интенсивную сахароснижающую терапию в течение года, уже через пять лет значительно повышается риск сердечно-сосудистых событий, в частности инфарктов, инсультов, развития сердечной недостаточности ( $p < 0,01$ )<sup>3</sup>.

К потенциальным преимуществам ранней комбинированной терапии можно отнести:

- более быстрое достижение гликемического контроля;
- возможность комбинировать пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) с взаимодополняющими механизмами действия;
- использование более низких доз препаратов.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, на старте комбинированная терапия предпочтительна при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%. Более консервативен в этом отношении совместный консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (2015 г.): комбинация двух сахароснижающих препаратов в качестве старта терапии предусмотрена при HbA1c  $> 9\%$ . Ингибитор ДПП-4 ситаглиптин является идеальным партнером для метформина. Эффективность комбинации «ситаглиптин + метформин» (Янумет) оценена в ряде исследований. В подгруппе пациентов, имевших исходно более высокие значения HbA1c ( $> 11\%$ ),

фиксированная комбинация «ситаглиптин + метформин» (Янумет) способствовала снижению HbA1c на 3,6%.

В крупном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, показано преимущество схемы сахароснижающей терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформинном в отношении приверженности терапии и снижения риска развития гипогликемических состояний по сравнению с комбинацией «препараты сульфонилмочевины + метформин»<sup>4</sup>.

Во французском наблюдательном трехлетнем исследовании Odyssee пациенты с СД 2 типа получали комбинированную терапию «ситаглиптин (Янувия) + метформин» или препараты сульфонилмочевины в комбинации с метформинном<sup>5</sup>. Оба вида терапии показали сопоставимый сахароснижающий эффект: за 36 месяцев наблюдения средний уровень HbA1c в обеих группах снизился на 0,6%. Однако количество эпизодов симптоматической гипогликемии в группе «ситаглиптин + метформин» было в два раза меньше, чем в группе «препараты сульфонилмочевины + метформин», самым часто назначаемым препаратом в группе сульфонилмочевины оказался гликлазид (более 53% назначений). Достоверных различий между группами в отношении динамики массы тела не получено: в группе «ситаглиптин + метформин» масса тела снизилась на 2,5 кг, в группе «препараты сульфонилмочевины + метформин» – на 1,6 кг.

Характеристики пациентов, включенных в исследование TECOS, продемонстрировали, с какими пациентами чаще приходится сталкиваться практикующим врачам-эндокринологам. «Это типичные

Потенциальные преимущества ранней комбинированной терапии подтверждены результатами ряда исследований. Показано, что в среднем 42% пациентов с СД 2 типа на монотерапии метформинном не достигают целевых уровней HbA1c за двухлетний период наблюдения. Клиническая инерция в отношении интенсификации сахароснижающей терапии у некомпенсированных пациентов на монотерапии метформинном может обернуться серьезными последствиями: нарастанием глюкозотоксичности и развитием осложнений

пациенты по продолжительности заболевания, степени декомпенсации, индексу массы тела, возрасту и другим характеристикам, которые в анамнезе имели сердечно-сосудистые осложнения, – отметила докладчик. – Таким образом очень важно назначать сахароснижающую терапию с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью». Результаты исследования TECOS подтвердили профиль сердечно-сосудистой безопасности, в том числе с точки зрения риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности, препарата Янувия у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По мнению профессора Н.А. Петуниной, все аспекты эффективности и безопасности, в том числе сердечно-сосудистой, должны быть учтены при выборе ингибиторов ДПП-4 в целом и ситаглиптина в частности.

<sup>3</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. P. 100.

<sup>4</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.

<sup>5</sup> Valensi P., de Pourville G., Benard N. et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study // *Diabetes Metab.* 2015. Vol. 4. № 3. P. 231–238.



Профессор  
А.С. Аметов

В начале выступления заведующий кафедрой эндокринологии Российской медицинской академии последиplomного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ обратил внимание участников симпозиума на то, что СД 2 типа является сложным гетерогенным заболеванием, отличным от СД 1 типа. В его этиологии сложно выделить какой-то один значимый компонент. Каждый из них может вызвать нарушение регулирования гомеостаза глюкозы, не говоря уже о совокупности этих факторов. Современная рабочая модель роли снижения массы бета-клеток в патогенезе СД 2 типа выглядит следующим образом: уменьшение массы бета-клеток в силу разных факторов приводит к снижению амплитуды пульсации инсулина, нарушению функции альфа-клеток, повышенной секреции глюкагона, одновременно с этим ухудшение сигналов инсулина, увеличение секреции глюкагона способствуют повышенному выбросу глюкозы печенью и формированию гипергликемии. Это целая цепочка центральных событий, в основе которой лежит снижение сигналов со стороны ГПП-1.

#### Плейотропные эффекты ингибиторов ДПП-4: мифы и реальность

Уникальным свойством ГПП-1 считается способность влиять на углеводный обмен через глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина. Эффект действия ГПП-1 на 80% обеспечивает вертикальный «космический» взлет секреции инсулина. При СД 2 типа секреция ГПП-1 снижена.

В основе функциональных и структурных изменений бета-клеток лежат возрастные факторы, наследственная предрасположенность, инсулинорезистентность, липо- и глюкозотоксичность, накопление амилоида, влияние провоспалительных цитокинов, нарушение эффектов инкретинов.

Препараты, обладающие инкретиновой активностью, делятся на две группы: ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1.

Механизм действия первых основан на ингибировании распада ГПП-1, что позволяет восстановить физиологические концентрации ГПП-1 и других пептидов. Принципиально важно, что воздействие ингибиторов ДПП-4 на секрецию инсулина и глюкагона носит глюкозозависимый характер. Таким образом, достижение гликемического контроля становится более безопасным в отношении риска развития гипогликемии. Кроме того, препараты способствуют регенерации бета-клеток поджелудочной железы. Негликемические эффекты ингибиторов ДПП-4 связаны с различными механизмами действия ГПП-1, в том числе с замедлением опорожнения желудка и снижением аппетита.

Высокий уровень безопасности сахароснижающей терапии ситаглиптином продемонстрирован в ряде исследований. Эффективность и безопасность ситаглиптина и глипизиды у пациентов с СД 2 ти-

па и хронической болезнью почек изучалась в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании<sup>6</sup>. Его результаты показали долгосрочное и сопоставимое улучшение гликемического контроля в обеих группах, однако гипогликемии в группе ситаглиптина отмечались существенно реже, чем в группе глипизиды.

К преимуществам ситаглиптина относится нейтральное влияние на массу тела, хотя результаты клинических исследований свидетельствуют о ее снижении на фоне проводимой терапии. Так, в исследовании ДИА-ДА, проведенном врачами-эндокринологами из десяти городов России, масса тела пациентов через шесть месяцев приема ситаглиптина снизилась на 3,6 кг<sup>7</sup>. В другом исследовании показано, что на фоне приема и ситаглиптина, и глимегириды достигается аналогичный гликемический контроль, однако ситаглиптин снижает количество внутривисцерального жира и общий объем жировой ткани.

Изучалась также эффективность комбинации ситаглиптина с метформином в качестве терапии первой линии. Контроль гликемии оценивался по динамике уровня HbA1c относительно исходного через один и два года терапии. Значения HbA1c через год терапии снизились на 1,8%, через два года – на 1,7%.

Далее профессор А.С. Аметов рассмотрел клинический случай. Пациент П., 59 лет. Стаж диабета – семь лет. Больной получал терапию метформином в дозе 1000 мг два раза в день. На фоне проводимой терапии уровень HbA1c составил 7,8%, глюкозы плазмы натощак (ГПН) – 5,9 ммоль/л, постпрандиальной гликемии

<sup>6</sup> Chan J.C., Scott R., Arjona Ferreira J.C. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 7. P. 545–555.

<sup>7</sup> Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «ДИА-ДА» // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 57–60.



## Сателлитный симпозиум компании MSD

(ППГ) – 12,1 ммоль/л. Вес – 94 кг, окружность талии – 100 см.

Проведенное суточное мониторирование глюкозы показало наличие гипергликемии большую часть суток (63%) и обусловленность ее вариабельности постпрандиальными пиками.

Пациенту П. назначено лечение метформином в дозе 1000 мг два раза в день и ситаглиптином в дозе 50 мг два раза в день. Через месяц было проведено повторное мониторирование.

На фоне комбинированной терапии метформином и ситаглиптином в течение месяца пациенту удалось достичь следующих показателей: HbA1c – 5,9%, ГПН – 5,9 ммоль/л, ПППГ – 6,1 ммоль/л. Масса тела и окружность талии остались без изменений. При этом изменилась вариабельность гликемии.

«Если бы мы сразу назначили комбинацию ситаглиптина и метформина пациенту, мы могли бы реально управлять гликемией в течение суток и, возможно, исключить развитие глюкозотоксичности», – подчеркнул профессор А.С. Аметов.

Адипонектин – маркер метаболического здоровья. Его снижение подтверждает, что сочетание диабета и ожирения является примером метаболического нездоровья. Доказано, что уровень ДПП-4 положительно коррелирует с размером адипоцитов, индексом массы тела и окружностью талии, уровнем триглицеридов и находится в обратной зависимости от уровня адипонектина<sup>8</sup>.

Ингибиторы ДПП-4 положительно влияют на жировой обмен у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела<sup>9</sup>. Это было продемонстрировано в исследовании, проведенном на кафедре эндокринологии Российской медицинской академии последипломного образования. В нем приняли участие

82 пациента с СД 2 типа, избыточной массой тела, нарушением липидного обмена, которые не достигли целевых значений HbA1c на монотерапии метформином и диетотерапии.

Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа (n = 40) продолжила принимать метформин (2,0 г в сутки), вторая (n = 42) помимо метформина (2,0 г в сутки) получала ситаглиптин (100 мг в сутки). Всем пациентам было рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты.

Клинико-инструментальное обследование (антропометрические показатели, углеводный обмен, жировой обмен, магнитно-резонансная томография (МРТ) висцерального и подкожного жира) проводилось исходно и через 24 недели. Контроль эффективности и безопасности терапии осуществлялся с помощью динамического наблюдения один раз в три месяца.

Полученные результаты подтвердили хорошую сахароснижающую эффективность комбинации ситаглиптина с метформином. Оценка динамики углеводного обмена через шесть месяцев терапии показала снижение ГПН с 9,7 до 7,03 ммоль/л (-2,67 ммоль/л), ПППГ – с 11,01 до 7,75 ммоль/л (-3,25 ммоль/л), HbA1c – с 8,3 до 6,66%

(-1,63%). Уровень HbA1c < 7% зафиксирован у 69,05% участников.

Добавление ситаглиптина к метформину способствовало снижению индекса массы тела на 1,81 кг/м<sup>2</sup>, массы тела – на 4,07 кг, окружности талии – на 6,52 см. Кроме того, при проведении МРТ в группе комбинированной терапии ситаглиптином и метформином продемонстрировано снижение площади висцерального жира – -20,62 см<sup>2</sup> и подкожного жира – -4,51 см<sup>2</sup>.

Улучшение жирового объема способствовало снижению уровня лептина на 7,37 нг/мл (30,4%), увеличению уровня адипонектина на 1,9 мкг/мл (27%). Терапия ситаглиптином в комбинации с метформином также оказала положительное влияние на липидный обмен.

Таким образом, комбинированная терапия ситаглиптином и метформином обеспечивает эффективный и безопасный контроль гликемии, способствуя снижению глюкозо- и липотоксичности. По мнению профессора А.С. Аметова, вышеперечисленные данные и результаты собственного исследования подтверждают наличие плейотропных эффектов у одного из представителей ингибиторов ДПП-4 – ситаглиптина.

### Заключение

**П**одводя итоги, председатель симпозиума профессор А.С. Аметов отметил, что уникальные свойства и большой терапевтический потенциал ингибиторов ДПП-4 позволяют рассматривать их в качестве патогенетически обоснованной терапии СД 2 типа. Первый представитель группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптин (Янувия) и его фиксированная комбинация

с метформином (Янумет) демонстрируют максимальную степень ингибирования ДПП-4, высокую сахароснижающую активность в сочетании с низким риском гипогликемий. Доказанные кардиопротективные, нефропротективные и другие положительные негликемические эффекты позволяют назначать препараты Янувия и Янумет широкому кругу пациентов с СД 2 типа.

<sup>8</sup> Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome // Diabetes. 2011. Vol. 60. № 7. P. 1917–1925.

<sup>9</sup> Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г. Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 85–92.

Эндокринология



# Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2016»



**Уважаемые коллеги!**

**8–9 июля 2016 года в Москве будет проходить IX Всероссийский конгресс  
«Детская кардиология – 2016»**

Организатором конгресса «Детская кардиология – 2016» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», комитета общественных связей правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и департамента здравоохранения города Москвы.

Целью проведения конгресса является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

## **Тематика конгресса «Детская кардиология – 2016»:**

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии
2. Клиническая и интервенционная аритмология детского возраста
3. Врожденные пороки сердца
4. Легочная гипертензия
5. Болезни миокарда у детей
6. Синкопальные состояния у детей
7. Проблема внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста
8. Хроническая сердечная недостаточность
9. Тромбозы и тромбоэмболии
10. Молекулярная генетика поражений сердца
11. Имплантированные антиаритмические устройства
12. Особенности детского питания при сердечно-сосудистой патологии
13. Профилактическая медицина и реабилитация
14. Организационные вопросы в детской кардиологии

В рамках конгресса «Детская кардиология – 2016» будут проведены II Всероссийский педиатрический съезд «Легочная гипертензия» и конкурс молодых ученых.

Срок представления тезисов и заявок на участие – до 1 мая 2016 года. Организационный взнос конгресса – 500 руб.

Публикация тезисов в сборнике материалов конгресса бесплатная.

## **Оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2016»**

Адрес: 125412, г. Москва, Талдомская ул., д. 2, НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Телефон **(495) 483-21-01**

Сайт **www.cardio-rus.ru**

E-mail **cardio-congress-2016@mail.ru**



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический  
научный центр

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России приглашают вас принять участие в работе научно-образовательной конференции

# Научно-образовательная конференция ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Актуальные вопросы диагностики остеопороза и метаболических заболеваний скелета. Спектр маркеров костного ремоделирования: методики определения и клиническое значение
2. Лечение остеопороза и метаболических заболеваний скелета: от доказательной медицины к инновационным направлениям
3. Антирезорбтивная и анаболическая терапия остеопороза и метаболических заболеваний скелета
4. Современная стратегия профилактики остеопороза
5. Возможности реабилитации пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата:
  - консервативная реабилитация при остеопорозе;
  - показания для хирургической коррекции при метаболических заболеваниях скелета
6. Нарушения функции околотитовидных желез: гипер- и гипопаратиреоз. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при хронической болезни почек
7. Редкие метаболические заболевания скелета: несовершенный остеогенез, фосфоренические формы остеомаляции, гипофосфатазия

**19–20  
М А Я  
2 0 1 6**

**ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:** 19–20 мая 2016 года

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

**АДРЕС:** г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3, Информационно-образовательный центр

# 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