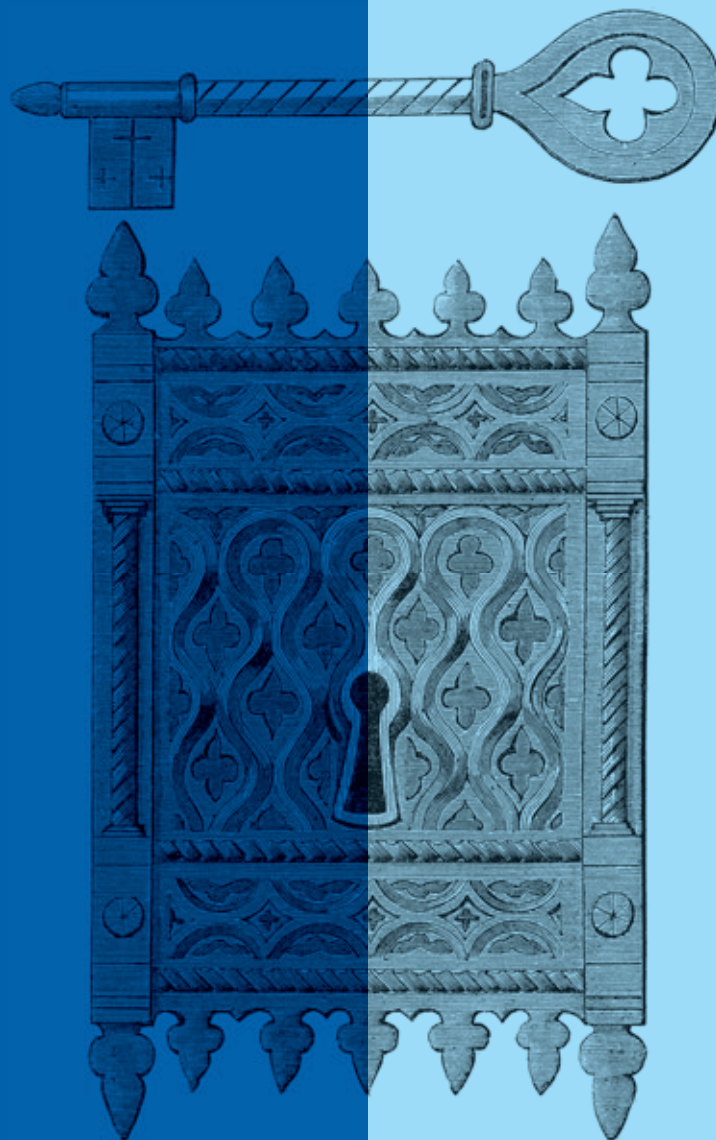


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология, 2018



№

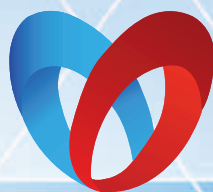
12

Спецвыпуск
«Сахарный диабет»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



Эффективная
фармакотерапия. 12/2018.
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.В. БАДОКИН

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО,

М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН

(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedr.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.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Расширение программы исследований эмпаглифлозина 4

Клиническая эффективность

И.В. КОНОНЕНКО, О.М. СМИРНОВА
Должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться?
Возможности гликлазида МВ 6

Лекции для врачей

О.В. ВОРОБЬЕВА
Современные стандарты лечения диабетической полиневропатии 14

Медицинский форум

Оптимальная терапия сахарного диабета: цена вопроса и вопрос цены 22

Действовать нельзя ждать: где поставить запятую?
Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 30

Дапаглифлозин: возможность управления СД 2 типа
и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска 38

Сахарный диабет 2 типа: спорные вопросы клинической практики
в дебатах экспертов 48

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,
S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,
Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,
Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,
M.V. SHESTAKOVA, O.M. SMIRNOVA,
V.A. TERESCHENKO, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN
g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

The Expansion of Empagliflozin Research Program 4

Clinical Efficacy

I.V. KONONENKO, O.M. SMIRNOVA
Should Sulfonylureas Remain? The Possibilities of Gliclazide MV 6

Clinical Lectures

O.V. VOROBYOVA
Modern Standards of Diabetic Polyneuropathy Treatment 14

Medical Forum

Optimal Therapy of Diabetes: the Price of Issue and the Issue of Price 22

To Act You Can't Wait: Where to Put a Comma?
Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 30

Dapagliflozin: Possibility of Type 2 Diabetes Mellitus Control
and Correction of Cardiovascular Risk Factors 38

Diabetes Mellitus Type 2: Controversial Issues of Clinical Practice
in the Experts' Debates 48



XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018

5–6 июня 2018 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Национальное общество профилактической кардиологии приглашает вас принять участие в работе XI Международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018», которая состоится 5–6 июня 2018 года в Москве.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза.

Конференция аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления конференции

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

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад.

Победители конкурса молодых ученых и конкурса на лучший постерный доклад награждаются дипломами Общества профилактической кардиологии и ценными призами.

Полная научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2018 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах www.cardioprevent.ru, www.scardio.ru, на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 247
Тел./факс +7 (499) 553-69-32, e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru
Ответственный секретарь конференции – Аушева Аза Камбулатовна, тел. +7 (499) 553-68-71, aausheva@gnicpm.ru



Расширение программы исследований эмпаглифлозина

Компания «Берингер Ингельхайм» запускает исследование EMPERIAL. Оно является частью комплексной программы клинических исследований применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в частности эмпаглифлозина, при хронической сердечной недостаточности. Исследование EMPERIAL – международное многоцентровое клиническое исследование, в котором принимают участие такие страны, как Канада, Германия, Испания, Греция, Италия, Польша, Португалия, США.



Сердечная недостаточность – прогрессирующее заболевание, вызванное декомпенсированным нарушением функции миокарда, что обуславливает неспособность последнего обеспечить нормальное кровообращение¹. Основными симптомами сердечной недостаточности являются затрудненное дыхание, отеки и повышенная утомляемость². Высокая распространенность сердечной недостаточности не только среди пациентов с сахарным диабетом, но и среди лиц без диабета (26 млн населения мира³⁻⁵), ассоциированное с ней повышение риска смерти (50% больных умирают в течение пяти лет после установления диагноза^{3, 6}) и госпитализаций пациентов 65 лет и старше^{1, 3, 6} объясняют актуальность разработки новых методов лечения.

¹ American Heart Association. What is heart failure? // www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#.WleEeLSFjBI. Last accessed February 2018.

² Watson R.D., Gibbs C.R., Lip G.Y. ABC of heart failure. Clinical features and complications // *BMJ*. 2000. Vol. 320. № 7229. P. 236–239.

³ Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63. № 12. P. 1123–1133.

⁴ Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 16. P. e147–239.

⁵ Suskin N., McKelvie R.S., Burns R. et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. № 16. P. 1368–1375.

⁶ Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2013. Vol. 127. № 1. P. e6–e245.



Медицинские новости

Одной из современных терапевтических опций является эмпаглифлозин. Эмпаглифлозин представляет собой высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Препарат с указанным международным непатентованным названием не предназначен для пациентов с сахарным диабетом 1 типа или диабетическим кетоацидозом⁷⁻⁹. Режим применения – перорально один раз в сутки. Ингибирование натрий-глюкозных транспортеров 2 типа приводит к выведению избыточной глюкозы с мочой. Кроме того, терапия эмпаглифлозином повышает выведение солей и лишней жидкости из организма. Глюкозурия, натрийурез и осмотический диурез, наблюдаемые при приеме эмпаглифлозина, могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов. В настоящее время инициированы сразу два исследования о воздействии терапии эмпаглифлозином на прогрессирование сердечной недостаточности – EMPERIAL и EMPEROR. Решение о проведении клинического исследования EMPERIAL было принято компанией «Берингер Ингельхайм» в марте 2017 г. одновременно с началом

исследования EMPEROR. Если в исследовании EMPEROR^{10, 11} изучается влияние эмпаглифлозина на заболеваемость и смертность пациентов с сердечной недостаточностью, то в исследовании EMPERIAL^{12, 13} – на переносимость физической нагрузки и уменьшение симптомов сердечной недостаточности. Основанием для их проведения стали результаты исследования EMPA-REG OUTCOME^{®14}, в котором оценивалось влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы.

«Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME[®] продемонстрировали, что лечение эмпаглифлозином пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно снижало риск госпитализаций по причине сердечной недостаточности, – отметила Мартина БРЮКМАНН (Martina BRÜCKMANN), глава глобального департамента по клинической разработке препаратов для лечения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний «Берингер Ингельхайм». – Компания проводит исследование EMPERIAL, чтобы оценить влияние эмпаглифлозина на повседневную активность и качество

жизни больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и без него».

В исследование EMPERIAL включены мужчины и женщины старше 18 лет с подтвержденной сердечной недостаточностью с сохраненной или сниженной фракцией выброса (СНсФВ и СНнФВ) и сахарным диабетом 2 типа либо без него.

Исследование состоит из двух рандомизированных двойных слепых исследований фазы III, в которых сравнивается эффект 12-недельного курса эмпаглифлозина 10 мг/сут и плацебо. В исследовании EMPERIAL-Preserved [NCT03448406] безопасность и эффективность эмпаглифлозина будут изучаться у пациентов с СНсФВ, в исследовании EMPERIAL-Reduced [NCT03448419] – у пациентов с СНнФВ.

В качестве инструмента оценки используется тест шестиминутной ходьбы.

Основная конечная точка исследований – изменение способности переносить физические нагрузки относительно исходного уровня. В каждое исследование предполагается включить около 300 пациентов.

Завершение исследований запланировано на 2019 г. 🌐

⁷ Jardiance[®] (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information // docs.boehringer-ingenheim.com/Prescribing%20Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf. Last accessed January 2018.

⁸ European Summary of Product Characteristics Jardiance[®], 2017.

⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС[®] ЛП-002735.

¹⁰ EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=emperor&rank=2. Last accessed January 2018.

¹¹ EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=emperor&rank=1. Last accessed January 2018.

¹² A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL-Preserved) // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=EMPERIAL&rank=1. Last accessed March 2018.

¹³ A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) (EMPERIAL-Reduced) // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419?term=EMPERIAL&rank=2. Last accessed March 2018.

¹⁴ 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.

Эндокринология



ФГБУ
«Национальный
медицинский
исследовательский
центр
эндокринологии»
Минздрава России,
Москва

Должны ли препараты сульфонилмочевины остаться? Возможности гликлазида МВ

И.В. Кононенко, О.М. Смирнова

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Кононенко, shakhtarina@bk.ru

В связи с появлением новых классов сахароснижающих препаратов пересматривается отношение к производным сульфонилмочевины (ПСМ). Основным нежелательным побочным действием данного класса препаратов считается гипогликемия. Однако ПСМ существенно различаются по своим эффектам.

В статье подробно рассматривается один из препаратов данной группы – гликлазид МВ. Его отличает высокая селективность в отношении бета-клеток, обратимость взаимодействия с рецептором, антиоксидантные свойства и, как следствие, наименьший риск гипогликемических состояний. Представлены доказательства его кардиоваскулярной безопасности и нефропротективного действия при длительном применении. Гликлазид МВ не только возможно, но и необходимо использовать на ранних этапах лечения больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликлазид МВ, гипогликемия, АТФ-зависимые калиевые каналы, инкретины, кардиоваскулярная безопасность

Сахарный диабет (СД) – тяжелое, хроническое и прогрессирующее заболевание.

Развитие СД 2 типа связано с неуклонным снижением функции бета-клеток. Так, в пятилетнем исследовании с применением клемп-метода изменение углеводного обмена (от нормальной толерантности к глюкозе до развития СД 2 типа) коррелировало со снижением секреции инсулина [1]. Среди причин нарушения секреторной способности бета-клеток выделяют генетическую предрасположенность, наличие глюкозо- и липотоксичности, нарушение эмбриогенеза.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 типа обусловлен развитием микро- и макрососудистых осложнений. Результаты многочисленных проспективных исследований свидетельствуют, что основную роль в их развитии играет гипергликемия. Именно хроническая гипергликемия является мощным индуктором окислительного стресса, продукции и активации ростовых факторов, в том числе факторов роста фибробластов, клеток иммунной системы, приводит к изменению сосудистой стенки, инициации атеросклероза, тромбообразования. Частота развития микрососудистых осложнений напрямую зави-

сит от длительности заболевания. Однако, по результатам исследования NATION, более половины страдающих СД 2 типа [2] не знают о наличии у себя заболевания. При этом среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) в данной когорте составляет 7,9%. Это во многом объясняет, что определенный процент пациентов с СД 2 типа на момент постановки диагноза уже имеет те или иные осложнения.

Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, при СД 2 типа длительностью менее пяти лет микроальбуминурия, как маркер диабетической нефропатии, выявляется в 32,4% случаев, протеинурия – в 5,0%. Это гораздо чаще, чем при СД 1 типа такой же продолжительности [3]. При увеличении длительности заболевания от пяти до девяти лет распространенность микроальбуминурии повышается до 37,6%, от 15 до 20 лет – до 43,1%.

Частота встречаемости микроальбуминурии также возрастает при неудовлетворительном контроле углеводного обмена и артериального давления. Отмечается постепенный рост протеинурии. Через 20 лет ее распространенность достигает 17,3%. В исследовании UKPDS при дебюте СД 2 типа первый признак диабетической ретинопатии – появление микроаневризм отмечался у 39% мужчин и 35% женщин [4], более серьезные изменения – интратретинальные микрососудистые аномалии и мягкие экссудаты – у 8% мужчин и 4% женщин. Многочисленные



исследования свидетельствуют об эффективности скрининга, ранней профилактики микрососудистых осложнений именно на начальных стадиях, до появления тяжелых морфологических изменений [5, 6]. Результаты исследования DCCT, в которое были включены больные с впервые выявленным СД 1 типа [7], продемонстрировали, что строгий и постоянный контроль гликемии (средний уровень HbA1c ~ 7,0% в течение 6,5 года) – основа профилактики прогрессирования микрососудистых осложнений. Согласно результатам исследования UKPDS (длительность около 20 лет) тактика интенсивного контроля гликемии (снижение уровня HbA1c с 7,9 до 7,0%) приводит к уменьшению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД, на 12% ($p = 0,029$), микроангиопатий на 25% ($p = 0,0099$), инфаркта миокарда на 16% ($p = 0,052$), экстракции катаракты на 24% ($p = 0,046$), ретинопатии в течение 12 лет на 21% ($p = 0,015$), альбуминурии в течение 12 лет на 33% ($p = 0,000054$).

Если важность интенсивного контроля с достижением показателей гликемии, максимально приближенных к нормальным, для первичной и вторичной профилактики микрососудистых осложнений доказана во многих исследованиях, то для макрососудистых – вопрос по-прежнему обсуждается.

Интерес также представляет феномен метаболической памяти [8, 9], под которой понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) в отношении развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Так, продолжавшееся с 1997 по 2007 г. наблюдение за пациентами исследования UKPDS показало, что преимущества строгого гликемического контроля, достигнутые в первой части исследования, со временем утрачиваются. Суммированные данные о 1525 пациентах продемонстрировали, что через десять лет уровень общей смертности достигает 44%, ведущими ее причинами являются сердечно-сосудистые (51,5%) и онкологические (24,2%) заболева-

ния. Однако хороший контроль гликемии в первые годы заболевания сохранял свою значимость. В группе интенсивного контроля отмечены более низкая смертность и меньшее количество как микро-, так и макрососудистых осложнений. Так, у пациентов из группы интенсивного контроля даже спустя десять лет после завершения рандомизированной контролируемой части исследования отмечалось снижение риска смерти от любых причин на 13% ($p = 0,007$), связанных с СД любых исходов на 9% ($p = 0,04$), инфаркта миокарда на 15% ($p = 0,01$) и микроангиопатий на 24% ($p = 0,04$).

В настоящее время для лечения СД 2 типа помимо инсулина применяются восемь классов сахароснижающих препаратов, разработаны международные и национальные алгоритмы по инициации и стратификации терапии. Однако адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30–40% пациентов. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, последние годы отмечается тенденция к улучшению показателей углеводного обмена: доля пациентов с уровнем HbA1c < 7,0% достигла 52,1%, уменьшилось количество лиц с выраженной декомпенсацией СД (HbA1c > 9,0 и ≤ 22,1%). Однако экстраполяция этих данных на общую популяцию больных невозможна, так как рассматриваемый показатель исследуется и вводится в регистр только для 29,3% пациентов [10].

Таким образом, несмотря на появление новых классов гипогликемизирующих препаратов, эффективность контроля уровня глюкозы в крови остается одной из главных целей терапии.

Взаимодействие производных сульфонилмочевины с сигнальными путями циклического аденозинмонофосфата в процессе секреции инсулина

С 1950-х гг. производные сульфонилмочевины (ПСМ) широко используются во всем мире для лечения больных СД 2 типа. Согласно международным рекомендациям они являются препаратами первой

или второй линии вследствие эффективности, хорошей переносимости и доступности.

Сахароснижающий эффект ПСМ обусловлен стимуляцией секреции инсулина. Известно, что нарушение секреции инсулина – одно из основных звеньев патогенеза СД 2 типа.

ПСМ эффективны только тогда, когда есть достаточное количество функционально активных бета-клеток поджелудочной железы. Их стимулирующее влияние на секрецию и высвобождение инсулина усиливается в присутствии глюкозы.

Препараты сульфонилмочевины связываются с АТФ-чувствительными калиевыми каналами (K_{ATP} -каналы) на поверхности бета-клеток с помощью рецептора сульфонилмочевины (SUR) и закрывают K_{ATP} -каналы.

K_{ATP} -канал представляет собой октамерный комплекс, включающий SUR-субъединицы (SUR1 или SUR2) и Kir6.x-субъединицы, формирующие пору для переноса ионов калия (Kir6.1 или Kir6.2). Через изменение мембранного потенциала K_{ATP} -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных клетках и тканях. Речь, в частности, идет о бета-клетках, сердечной и скелетной мышечной ткани сосудов, тканях мозга. K_{ATP} -каналы обладают тканевой специфичностью – в зависимости от структуры и молекулярной массы составляющих их субъединиц. В стенке сосудов K_{ATP} -каналы участвуют в регуляции мышечного тонуса, в коронарных артериях – в вазодилатации в ответ на ишемию. K_{ATP} -каналы (Kir6.2/SUR1) гипоталамуса задействованы в регуляции секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, а также продукции глюкозы печенью.

Препараты инкретиновой группы также оказывают влияние на секрецию инсулина, однако в большей степени оно носит глюкозозависимый характер [11–13]. Так, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) способствуют увеличению секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), вырабатываемого L-клетками подвздошной кишки в ответ на поступление пищи. ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотроп-

эндокринология



ный полипептид (ГИП) усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина через активацию сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в бета-клетках поджелудочной железы. При этом существует два механизма повышения секреции инсулина: зависящий от протеинкиназы А (ПКА) и не зависящий от ПКА, который включает цАМФ-связывающий белок Ерас2А. Ерас2А напрямую активируется цАМФ. Данный белок участвует в обмене гуаниновых нуклеотидов и необходим цАМФ для усиления стимуляции первой фазы секреции инсулина.

Установлено, что Ерас2А является одной из мишеней ПСМ и для индуцированной ими секреции инсулина необходима активация сигнального пути Ерас2А/Rap1.

Таким образом, Ерас2А – мишень как для сигнального пути инкретинов/цАМФ, так и для ПСМ.

В клинических условиях для достижения контроля СД 2 типа часто используют комбинированную

терапию, в частности препаратами инкретинов и ПСМ. Однако в ряде случаев такое лечение приводит к развитию гипогликемических состояний.

Одновременное назначение препарата, воздействующего на инкретины, и ПСМ усиливает секрецию инсулина (рис. 1). Экспериментальные данные и результаты клинических наблюдений позволили понять, почему активация сигнальных путей инкретинов ингибиторами ДПП-4 усиливает индуцированную ПСМ секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, причем даже у пациентов с вторичной резистентностью к ПСМ.

Гликлазид в отличие от глибенкламида и глимепирида не взаимодействует с Ерас2А. Как следствие, риск гипогликемических состояний при комбинации гликлазида с препаратами инкретиновой группы снижается.

Нарушение секреции инсулина – одно из патогенетических звеньев СД 2 типа, поэтому применение препаратов, влияющих на его секрецию, является необходимым условием эффективной терапии.

Риск гипогликемий

Гипогликемии – основной нежелательный эффект терапии ПСМ. Гликемии, несомненно, представляют реальную опасность для пациентов, особенно пожилого возраста. Однако данные о частоте их встречаемости у пациентов с СД 2 типа немногочисленны.

Для оценки распространенности гипогликемических состояний при лечении ПСМ проведен метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований продолжительностью ≥ 12 недель [14].

Всего в работу было включено 6000 пациентов с СД 2 типа, получавших ПСМ и метформин. Большая часть участников не испытывали гипогликемических состояний. Легкие гипогликемии отмечены у 10% больных, значимые у 0,8%. Реже все-таки эпизоды гипогликемии фиксировались при приеме гликлазида.

Результаты исследований, проведенных в период Рамадана (повышенный риск гипогликемий),

свидетельствуют, что применение гликлазида МВ связано с очень низким риском эпизодов гипогликемии по сравнению с использованием глибенкламида и глимепирида. В группах гликлазида МВ и ингибиторов ДПП-4 симптоматические гипогликемии отмечались с одинаковой частотой (рис. 2) [15, 16]. Достоверной разницы не получено. Добавление гликлазида (по сравнению с добавлением глибенкламида) в схему лечения пациентов, получавших метформин, ассоциировалось с достоверно меньшими рисками как обращений в больницу по поводу гипогликемии, так и смерти от любой причины [17].

Низкий риск гипогликемий на фоне терапии гликлазидом по сравнению с приемом других ПСМ может быть обусловлен высокой обратимостью его связывания с SUR1 на бета-клетках, что сопровождается уменьшением чрезмерной стимуляции поджелудочной железы.

В исследованиях с использованием клэмп-метода установлено, что гликлазид МВ повышает чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и восстанавливает физиологически важный ранний пик секреции инсулина [18].

Для молекулы гликлазида характерна высокая селективность в отношении K_{ATP} -каналов поджелудочной железы. Препарат интактен в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Во многих экспериментальных и клинических работах продемонстрировано, что другие ПСМ – глибенкламид, толбутамид, глимепирид – обладают значительно меньшей селективностью и способны оказывать влияние на кардиомиоциты, нарушая процессы ишемического прекодиционирования [19]. Физиологический смысл заключается в том, что в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии, включаются механизмы защиты от инфаркта. Важную роль при этом играет именно K_{ATP} -каналы. Блокада K_{ATP} -каналов препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии вследствие подавления ишемической предподго-

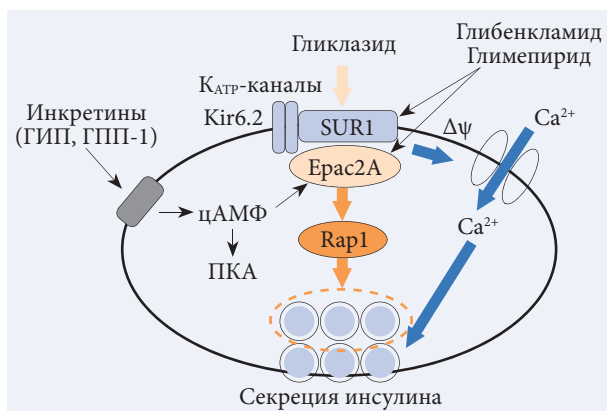


Рис. 1. Механизмы влияния ПСМ и инкретинов на секрецию инсулина

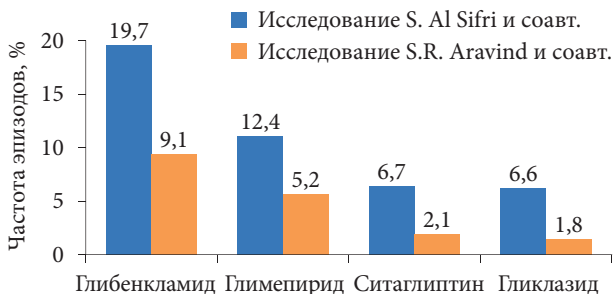


Рис. 2. Риск симптоматической гипогликемии при приеме разных ПСМ и ингибиторов ДПП-4 в исследованиях S. Al Sifri и соавт. (n = 1066) и S.R. Aravind и соавт. (n = 870)



товки. Глибенкламид и толбутамид упраздняют кардиопротективный эффект ишемической предподготовки, поскольку способствуют закрытию калиевых каналов [20].

Обратимость взаимодействия с рецептором сульфонилмочевины и высокая селективность в отношении бета-клетки, скорее всего, связаны с особенностью строения молекулы гликлазида МВ. В ней отсутствует бензамидная группа, которая обеспечивает связывание других ПСМ с рецепторами миокарда. Еще одна особенность молекулы – наличие азотсодержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Предполагают, что оно может нейтрализовать свободные радикалы. Этим объясняется способность гликлазида уменьшать окислительный стресс.

Сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты

Данные о сердечно-сосудистых эффектах ПСМ противоречивы. В ретроспективном когортном исследовании применение больших доз ПСМ ассоциировалось с высоким риском развития застойной сердечной недостаточности по сравнению с использованием больших доз метформина [21].

Однако разные представители ПСМ продемонстрировали различное действие на сердечно-сосудистую систему.

N. Katakami и соавт. [22] изучали способность ПСМ или их комбинации с метформином предотвращать развитие атеросклероза, в частности влиять на такой суррогатный маркер, как толщина комплекса «интима – медиа» (ТКИМ). Участники исследования разделили на три группы: группа глибенкламида ($n = 59$), группа гликлазида ($n = 30$) и группа «глибенкламид + метформин» ($n = 29$). Период наблюдения составил три года.

Применение гликлазида достоверно значительно замедляло прогрессивное увеличение ТКИМ по сравнению с использованием глибенкламида.

Было также показано, что гликлазид снижает окислительный стресс и таким образом защищает эндотелиальные клетки от индуцированного глюкозой апоптоза.

M. Corgnali и соавт. оценивали влияние отрицательной метаболической памяти (гипергликемии на начальных этапах исследования) на функцию и апоптоз эндотелиальных клеток и способность гликлазида воздействовать на данные изменения [23]. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека инкубировали в течение 21 дня в среде с нормальным уровнем глюкозы (5 ммоль/л), с высоким уровнем глюкозы (30 ммоль/л) или высоким уровнем глюкозы в течение 14 дней, затем в среде с нормальным уровнем глюкозы еще семь дней.

Гликлазид (10 мкмоль/л) и глибенкламид (1 мкмоль/л) добавляли в культуральную среду рано (в первые 14 дней), позднее (в последние семь дней) или во время исследования.

Изучали параметры окислительного стресса и апоптоза эндотелиальных клеток.

В условиях гипергликемии увеличивалось количество активных форм кислорода, 8-OHdG, нитротирозина, каспазы 3. Эти отрицательные изменения сохранялись и после нормализации гликемии.

Применение гликлазида в разные периоды исследования ассоциировалось с улучшением всех изучаемых показателей. В то же время глибенкламид не оказывал на них существенного влияния.

Был сделан вывод: гликлазид способен предотвращать апоптоз эндотелиальных клеток за счет снижения окислительного стресса, в том числе при наличии отрицательной метаболической памяти.

Анализ Датского национального регистра (6448 пациентов с СД 2 типа и перенесенным инфарктом миокарда) показал, что среди препаратов ПСМ только гликлазид МВ снижает сердечно-сосудистую смертность на 13% ($p = 0,40$) – при сопоставлении с метформином, выбранным в качестве референтного препарата [24].

Принимая во внимание, что глибенкламид взаимодействует с K_{ATP} -каналами как в сердце, так и в поджелудочной железе, тогда как гликлазид более селективен в отношении бета-клеток, предположили, что риск ос-

трого коронарного синдрома (ОКС) будет выше у пациентов, получавших глибенкламид. Для подтверждения гипотезы проанализировали данные Канадского национального регистра [25]. В анализ было включено 21 325 пациентов с СД 2 типа: 13 884 получали глибенкламид и 7441 – гликлазид. Средний возраст участников был $75,5 \pm 6,6$ года. Период наблюдения – 5,5 года.

Основную группу составили 4239 пациентов, госпитализированных или умерших от ОКС. Группу контроля – остальные больные. Прием глибенкламида по сравнению с использованием гликлазида ассоциировался с более высоким риском госпитализации или смерти от ОКС (ОР 1,14 при 95%-ном доверительном интервале 1,06–1,23).

Убедительным доказательством сердечно-сосудистой безопасности гликлазида МВ при длительном применении являются результаты исследования ADVANCE-ON [26, 27]. По его окончании еще в течение пяти лет продолжалось наблюдение врачами общей практики за пациентами как группы контроля, так и группы интенсивного лечения. Применение гликлазида МВ в течение десяти лет у пациентов с исходной длительностью заболевания около восьми лет не только было безопасным, но и не приводило к увеличению неблагоприятных макрососудистых событий.

В рандомизированном исследовании ADVANCE интенсивный гликемический контроль с постепенным достижением уровня HbA1c 6,5% был безопасен для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, была доказана важность интенсивного контроля гликемии для профилактики и прогрессирования диабетической нефропатии. По сравнению со стандартной терапией риск впервые возникшей микроальбуминурии и макроальбуминурии снизился на 9 и 30% соответственно, а частота развития терминальной стадии почечной недостаточности – на 65%. Через пять лет наблюдения после ухудшения показателей гликемии частота развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности

эндокринология



в группе интенсивного контроля оставалась достоверно ниже, чем в группе обычного контроля, – на 46%.

Таким образом, интенсивный гликемический контроль является основой профилактики микрососудистых осложнений.

Успешная реализация данной стратегии в дебюте заболевания позволяет сделать вывод о надежности первичной профилактики и на более поздних этапах заболевания, возможности снизить темпы прогрессирования осложнений и развития терминальных форм, особенно диабетической нефропатии.

Заключение

Гликлазид МВ существенно отличается от других представителей ПСМ. Он обладает высокой селективностью к бета-клеткам, обратимостью взаимодействия с рецептором сульфонилмочевины. Кроме того, препарат оказывает антиоксидантное действие. Как следствие, – наименьший риск гипогликемических состояний, сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты.

Доказательная база, полученная в исследованиях, позволила экспертам Всемирной организации

здравоохранения в 2013 г. рекомендовать гликлазид для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для использования у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Подтвержденные нефропротективные свойства и сердечно-сосудистая безопасность позволяют рассмотреть целесообразность назначения гликлазида МВ уже в дебюте заболевания, при сохранной функции бета-клеток.

Вопрос о влиянии препаратов на прогрессирующее снижение функции бета-клеток остается открытым. Активно изучаются процессы и механизмы регенерации бета-клеток, участие в этом процессе иммунной системы, влияние симпатической и парасимпатической регуляции, эффектов глюкозы и липотоксичности [28].

Трудно определить, какую именно роль в снижении не только функции, но и массы бета-клеток играют сахароснижающие препараты. Не только ПСМ и глиниды, но и ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 реализуют свое сахароснижающее действие через усиление секреции инсулина, то есть являются секретогенами.

В экспериментальных исследованиях отмечено влияние ГПП-1 на рост и дифференцировку бета-клеток, однако клинических данных, подтверждающих преимущество инкретинов в отношении протективного действия на бета-клетку, пока не получено. Специфическая защита бета-клеток, оказываемая гликлазидом МВ, продемонстрирована на культуре клеток на основании отсутствия апоптоза бета-клеток в условиях гипергликемии при добавлении в среду гликлазида [29]. Добавление глибенкламида и глимепирида не обеспечивало защиту клеток от окислительного стресса и апоптоза, вызванного гипергликемией.

Применение гликлазида МВ наряду с интенсивным контролем позволит снизить риск развития микрососудистых осложнений и сохранить секреторную способность бета-клеток на длительное время.

Гликлазид МВ может быть востребован у лиц пожилого и старческого возраста, если учитывать особенности секреции у них инсулина, низкий риск гипогликемических состояний на фоне такой терапии и высокую вероятность противопоказаний к назначению других сахароснижающих препаратов. ☼

Литература

1. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104. № 6. P. 787–794.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. Распространенность поражений почек при сахарном диабете 1-го и 2-го типов в Российской Федерации // *Сахарный диабет.* 2009. № 4. С. 48–51.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. www.icoph.org/dynamic/attachments/taskforce_documents/2012-sci-267_diabetic_retinopathy_guidelines_december_2012.pdf.
6. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
7. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 1. P. 9–16.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании сосудистых осложнений при СД 2 типа // *Терапевтический архив.* 2015. № 10. С. 4–10.
9. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 2. С. 126–134.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
11. Yabe D., Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas for type 2 diabetes: Friend or foe? // *J. Diabetes Investig.* 2014. Vol. 5. № 5. P. 475–477.
12. Seino S., Sugawara K., Yokoi N., Takahashi H. β -Cell signaling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. Suppl. 1. P. 22–29.



Контроль СД 2 типа с самого начала и на долгие годы



Краткая инструкция по применению препарата ДИАБЕТОН® МВ
Международное непатентованное название. Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: **активное вещество:** гликлазид — 60,0 мг, **вспомогательные вещества,** в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. **Влияние на секрецию инсулина.** При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. **Профилактика осложнений сахарного диабета:** снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; 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 фенилбутанолом 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 гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат предназначен только для лечения взрослых. Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таблетки) в один прием. 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_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат ДИАБЕТОН® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие побочные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиться 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, этанол. 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: даназол, хлорпропамид, глюкокортикостероиды, ритодрин, салбутамол, тербуталин (внутривенное введение). 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усилить 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.

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
 АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



13. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 23–31.
14. Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 1. P. 11–22.
15. Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 11. P. 1132–1140.
16. Aravind S.R., Ismail S.B., Balamurugan R. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 8. P. 1289–1296.
17. Clemens K.K., McArthur E., Dixon S.N. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide // Can. J. Diabetes. 2015. Vol. 39. № 4. P. 308–316.
18. Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A. et al. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy // Metabolism. 1989. Vol. 38. № 8. P. 767–772.
19. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. 1986. Vol. 74. № 5. P. 1124–1136.
20. Miki T., Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes // J. Mol. Cell. Cardiol. 2005. Vol. 38. № 6. P. 917–925.
21. 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.
22. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // Diabetologia. 2004. Vol. 47. № 11. P. 1906–1913.
23. Corgnali M., Piconi L., Ihnat M., Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic 'memory' induced by high glucose in isolated human endothelial cells // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008. Vol. 24. № 4. P. 301–309.
24. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 15. P. 1900–1908.
25. Abdelmoneim A.S., Eurich D.T., Gamble J.M. et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 1. P. 22–29.
26. 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.
27. Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 5. P. 694–700.
28. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes // Genes Immun. 2011. Vol. 12. № 4. P. 239–250.
29. Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6 // Metabolism. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1038–1045.

Should Sulfonylureas Remain? The Possibilities of Gliclazide MV

I.V. Kononenko, O.M. Smirnova

National Medical Research Centre for Endocrinology

Contact person: Irina Vladimirovna Kononenko, shakhtarina@bk.ru

In connection with the new classes of hypoglycemic drugs emergence the attitude to sulfonylurea derivatives (PSM) is being revised. The main undesirable side effect of drugs of this class is hypoglycemia. However, PSM significantly differ in their effects.

One of the drugs of this group – glyclazide MV is being discussed in the article in details. It is distinguished by high selectivity in relation to beta-cells, reversibility of interaction with the receptor, antioxidant properties and, as a consequence, the lowest risk of hypoglycemic conditions. Provided the evidence of its cardiovascular safety and renal protection actions in the case of long-term use.

Glyclazide MV is not only possible, but also necessary to be applied in the early stages of patients with type 2 diabetes treatment.

Key words: diabetes mellitus type 2, glyclazide MV, hypoglycemia, ATP-dependent potassium channels, incretins, cardiovascular safety

31 мая 2018

IX школа эндокринологов



ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

14.00 – 17.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы
Универсальный выставочный зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Современные стандарты лечения диабетической полиневропатии

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Сахарный диабет оказывает негативное влияние на разные волокна периферических нервов. Этим объясняется многообразие форм диабетической невропатии.

В статье рассматриваются различные подходы к систематизации поражений периферической нервной системы. Подчеркивается важность ранней диагностики хронических диффузных невропатий, а также своевременной комплексной терапии как решающего фактора профилактики и замедления прогрессирования диабетической невропатии. Приводятся данные об эффективности применения альфа-липоевой кислоты как для профилактики, так и для лечения заболевания.

Ключевые слова: диабетическая невропатия, хроническая диффузная невропатия, терапия, альфа-липоевая кислота

Распространенность диабетической невропатии (ДН) варьируется от 16 до 66% и напрямую зависит от длительности сахарного диабета (СД) и степени его контроля [1].

Симптомы ДН, как правило, появляются через пять – десять лет течения основного заболевания. Однако как минимум у 10% пациентов СД верифицируется только после дебюта неврологического дефицита. Основные симптомы ДН могут быть весьма неприятными. При прогрессировании патологии и, следовательно, усугублении нарушений повышается риск падений, язвы стопы, аритмии. Это может привести к переломам, ампутациям и смерти.

Прогноз существенно улучшается при выявлении ДН на ранней или доклинической стадии. На начальных стадиях заболевания также существенно выше эффект проводимой терапии.

Классификация поражений периферической нервной системы

При ДН поражаются разные волокна периферических нервов, что обуславливает значительную варибельность комбинаций клинических знаков и симптомов. Именно поэтому чрезвычайно важно систематизировать разнообразные поражения периферической нервной системы у больных СД. Современная классификация ДН (табл. 1) базируется на трех критериях:

- 1) распространенность симптомов (диффузные и фокальные невропатии);
- 2) основные клинические симптомы (сенсомоторные или вегетативные невропатии);
- 3) ведущий патогенетический фактор (метаболические или васкулярные невропатии).

Следует напомнить, что встречаются смешанные формы ДН,

что может затруднять диагностику.

При анализе клинической картины необходимо последовательно ответить на следующие три вопроса:

- 1) какие симптомы преобладают (моторные, сенсорные, вегетативные);
- 2) как распределяются и в каких частях тела преобладают (дистальное/проксимальное, симметричное/асимметричное поражение конечностей, преимущественное вовлечение верхних или нижних конечностей);
- 3) какой темп развития (острая, подострая, хроническая форма)?

Диффузные диабетические невропатии

В настоящее время самой распространенной признана дистальная симметричная сенсомоторная невропатия – около 80% случаев [2, 3]. Обычно данная форма ДН развивается через несколько лет от начала основного заболевания. Патология протекает медленно (хронически), первые симптомы появляются в нижних конечностях, иногда унилатерально.

Диффузные ДН подразделяются на два подтипа:

- 1) с повреждением толстых (миелинизированных) волокон;
- 2) с повреждением тонких (слабомиелинизированных и немиелинизированных) волокон.

Эти два подтипа заболевания различаются не только клинической картиной, но и прогнозом (табл. 2).



Дистальная симметричная сенсомоторная невропатия с поражением толстых волокон

Толстые (миелинизированные) волокна периферических нервов обеспечивают проведение моторных импульсов, импульсов глубокой и вибрационной чувствительности, а также частично боли.

Первые симптомы (онемение, парестезии, болевые ощущения) появляются в нижних конечностях сначала с одной стороны, в дальнейшем переходят на другую сторону.

При поражении толстых волокон нарушается глубокая и вибрационная чувствительность, снижается или выпадает сухожильный рефлекс. Нарушение вибрационной чувствительности – важный маркер высокого риска ulcerации стоп.

При прогрессировании невропатии развиваются мышечная слабость, арефлексия, сенситивная атаксия. Важно отметить, что моторные симптомы появляются позже сенсорных, в том числе болевые ощущения, и остаются умеренно выраженными (мягкий парез) даже на отдаленных стадиях болезни. Первым симптомом пареза считается слабость в мышцах разгибателей стопы или большого пальца (пациенты начинают спотыкаться на ровном месте). Кроме того, могут наблюдаться тремор (свидетельствует об активности патологического процесса, воздействующего на периферическую нервную систему) и крампи (пароксизмы болезненных сведений группы мышц). Подтвердить невропатию и выявить субклиническое поражение миелинизированных волокон позволяет электрофизиологическое исследование скорости проведения импульса по нервам.

При диагностике следует помнить, что при дистальной симметричной сенсомоторной невропатии симптомы всегда локализируются дистально и симметрично, в первую очередь поражаются нижние конечности, чувствительные нарушения преобладают над двигательными, поверхностные (болевая и температурная чувствительность) – над нарушением проприоцепции (вибрационная

Таблица 1. Классификация ДН

Симметричные (диффузные хронические) (ведущий патогенетический фактор – метаболический)	Фокальные и мультифокальные (острые, подострые) (ведущий патогенетический фактор – васкулярный)
Дистальная сенсорная или сенсомоторная: <ul style="list-style-type: none"> ■ с поражением тонких волокон ■ с поражением толстых волокон 	Мононевропатия (краниальная/на конечностях) Проксимальная асимметричная (диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикулопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия) Трункаяльная

Таблица 2. Особенности подтипов диффузной ДН

Подтип диффузной ДН	Клиническая картина	Прогноз
Повреждение толстых волокон	Глубинные боли (А-дельта-волокна) Слабость Выпадение рефлексов Онемение Сенситивная атаксия Нарушение вибрационной чувствительности Снижение скорости проведения возбуждения по нерву	Увеличение риска падений, переломов
Повреждение тонких волокон	Поверхностные боли (С-волокна) Жжение Ощущение прохождения тока Аллодиния Нарушение температурной чувствительности Вегетативная дисфункция Нормальная скорость проведения возбуждения по нерву	Увеличение риска смерти

чувствительность и суставно-мышечное чувство), патология развивается не остро, а постепенно.

Для верификации дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии помимо соответствия клинической феноменологии требуется:

- ✓ чтобы был диагностирован СД (в соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений гликемии [3]);
- ✓ выраженность полиневропатии была соизмерима с длительностью и тяжестью СД;
- ✓ были исключены другие причины развития сенсомоторной полиневропатии (например, дефицит витамина В₁₂, злоупотребление алкоголем, уремия, гипотиреоз, паранеопластическая невропатия, лекарственная невропатия, вертеброгенная клаудикация).

Дистальная симметричная невропатия с поражением тонких волокон

Наибольший повреждающий эффект СД оказывает на тонкие миелинизированные (С и А-дельта) и немиелинизированные волокна,

которые обеспечивают вегетативную иннервацию, температурную и болевую чувствительность. Данные волокна поражаются на ранних этапах СД и даже до его ранних клинических проявлений [4]. При этом отмечаются симптомы вегетативной недостаточности в сочетании со жгучей, стреляющей болью, гипералгией, парастезиями, снижением болевой и температурной чувствительности, ulcerацией стоп и уменьшением висцеральной болевой чувствительности. Именно со снижением висцеральной болевой чувствительности связаны безболевые инфаркты у больных СД.

Диагностику этой формы полиневропатии затрудняет отсутствие характерных неврологических признаков. У пациентов сохраняются сухожильные рефлексы, мышечная сила, глубокая и вибрационная чувствительность, а также нормальные электрофизиологические показатели. Единственным очаговым неврологическим знаком могут быть нарушения зрачка (синдром Аргайла Робертсона). Ранее у таких пациентов ошибочно диагностировали невротиче-



ческие нарушения, истерию или симуляцию. Только благодаря появлению современных методов исследования стало возможным установить истинную природу этого расстройства.

Поражение тонких волокон может проявляться только соматическими симптомами (соматическая (вегетативная) невропатия) либо сочетанием соматических симптомов с симптомами болевой невропатии (последние часто преобладают). Во втором случае болевая симптоматика может служить маркером поражения вегетативных волокон. Больные обычно жалуются на болевые дизестезии (покалывание, пощипывание, ползание мурашек, жгучие и/или режущие, стреляющие боли), которые первоначально локализируются в стопах, со временем распространяются на голени и кисти. Болевые ощущения в стопах провоцируются приемом теплого душа (температурная аллодиния), ходьбой, обуванием, надеванием носков (механическая аллодиния). Сверлящие, жгучие боли часто персистируют в ночное время, серьезно нарушая сон. У большинства пациентов развивается синдром беспокойных ног. Как правило, позитивные сенсорные симптомы (спонтанные боли, гипералгезия, гиперпатия, аллодиния) доминируют и могут скрывать негативные симптомы

(температурную и болевую гипостезию).

Болевые симптомы в ногах часто ошибочно расценивают как начальные признаки патологии суставов.

Диабетическая автономная (вегетативная) невропатия нередко сочетается с другими типами невропатий (чаще всего с болевой невропатией), однако может быть изолированной и предшествовать развитию других осложнений СД. Клиническая картина характеризуется дисфункцией в одной или нескольких органах систем (табл. 3).

Наиболее частым симптомом признана сфинктерная дисфункция. Она проявляется сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диареи, особенно в ночное время, и импотенцией. К другим симптомам периферической вегетативной недостаточности относятся тахикардия, ортостатическая гипотензия, отеки стоп и суставов, сухость кожных покровов.

Приблизительно у 20% больных отмечают нарушения кардиоваскулярной системы, как следствие – денервированное сердце. Серьезными осложнениями денервированного сердца являются аритмии, безболевой или мало-симптомный инфаркт миокарда. От четверти до половины пациентов умирают через пять – десять

лет после диагностирования кардиальной вегетативной невропатии.

Периферическая судомоторная невропатия в первую очередь поражает нижние конечности. Кожа на ногах становится сухой, трескается, что способствует ее инфицированию. Для обозначения этого процесса часто используют термин «аутосимпатэктомия» (периферические вазомоторные нарушения плюс судомоторная невропатия). Нарушение симпатической регуляции сосудов в результате вазодилатации обуславливает проведение артериовенозного шунтирования. С расширением вен стоп и их недостаточностью связаны отеки, резистентные к диуретикам. Таким образом, формируются «теплые» невропатические стопы. Вследствие полнокровия стоп развивается остеоопения, ассоциированная с нейроартропатией, или стопой Шарко.

Алгоритм диагностики

Чрезвычайно важно диагностировать ДН на ранних, в том числе субклинических, стадиях.

При обследовании больного следует придерживаться принципа трех С. Во-первых, слушать больного, фиксируя характерные эпизоды (дескрипторы) боли, во-вторых, смотреть больного, выявляя локальные нарушения чувствительности (аллодинию, гиперестезию, гипостезию и т.д.), в-третьих, соотносить характер жалоб с результатами осмотра. Важно поощрять пациентов к описанию своего болезненного опыта (локализация, продолжительность, интенсивность, провоцирующие факторы).

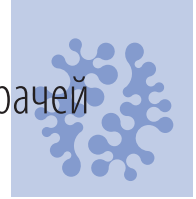
Облегчить диагностику позволяющих шкалы для оценки боли (TSS и ID). Для определения субклинического поражения толстых волокон дополнительно исследуется скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам.

В отсутствие жалоб пациенты должны ежегодно проходить осмотр согласно алгоритму скрининга ДН (табл. 4) [5].

В случае обнаружения клинических/субклинических признаков

Таблица 3. Системные нарушения при диабетической автономной невропатии

Нарушения	Описание
Сердечно-сосудистые	Тахикардия покоя Интолерантность к физической нагрузке Ортостатическая гипотензия Асимптомная ишемия миокарда
Гастроинтестинальные	Нарушения моторики пищевода Гастропарезы Запоры Диарея
Урогенитальные	Нейрогенный мочевой пузырь (диабетическая цистопатия) Эректильная дисфункция Ретроградная эякуляция Сексуальные дисфункции у женщин (сухость влагалища и др.)
Судомоторные	Ангидроз Непереносимость жары Сухая кожа
Зрачковые	Нарушение моторики зрачка (недостаточное расширение в темноте) Синдром Аргайла Робертсона



невропатии, в том числе нарушения чувствительности плантарной поверхности стопы, повторные обследования проводятся каждые шесть месяцев.

Фокальные диабетические невропатии

В отличие от диффузных невропатий фокальные развиваются остро или подостро. Основным повреждающим механизмом является ишемия.

Среди краниальных нервов наиболее часто поражаются глазодвигательные: третий и шестой.

Проксимальная асимметричная диабетическая невропатия встречается очень редко – около 1% случаев. Для ее обозначения исторически использовались разные термины: диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикуллопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия, синдром Брунса – Гарленда.

Патология характеризуется преимущественно моторными симптомами, однако в начальном периоде может отмечаться невралгическая боль высокой интенсивности. Одновременно с болью возникает мышечная слабость с последующей атрофией мышц тазового пояса и бедер. Как правило, вовлекаются *musculus quadriceps* и *musculus iliopsoas*, в результате развиваются слабость флексии бедра и ощущение неустойчивости колена, что максимально проявляется при подъеме по лестнице. Коленные рефлексы редуцируются или выпадают, а ахилловы могут быть сохранены или снижены (при сопутствующей дистальной ДН).

Симптомы прогрессируют монофазно или ступенчато. Чаще начало унилатеральное, однако в течение нескольких недель или месяцев мышечная слабость распространяется на противоположную часть тела.

При электрофизиологических исследованиях выявляется редукция сенсорных и моторных амплитуд (амплитуда М-ответа). Электрофизиологические показатели демонстрируют неравномерную сте-

пень поражения отдельных нервов пояснично-крестцового сплетения. Преимущественно страдают пожилые пациенты с СД 2 типа. Так, пик заболеваемости приходится на 65 лет.

Прогноз относительно благоприятен. Боль нивелируется в течение нескольких недель, но иногда сохраняется до шести – девяти месяцев. Парез и атрофия – также в течение нескольких месяцев. Восстановление иногда занимает несколько лет, у части больных сохраняется резидуальный дефект.

Стандарты лечения

Лечение ДН – трудная, но достижимая задача. Оно должно начинаться в окне возможностей, то есть от момента диагностики субклинической/клинической формы заболевания до ulcerации стоп.

Нарушение чувствительности плантарной части стопы, особенно порога вибрационной чувствительности, свидетельствует о повышении риска ее ulcerации. Необходимо информировать пациента о риске таковой и мотивировать на правильный уход за стопами. Патогенез ДН мультифакторный, поэтому профилактика и лечение поврежденных нервных волокон должны быть комплексными: оптимизация контроля глюкозы, блокирование патологических путей метаболизма, нивелирование симптоматики.

Сахароснижающая терапия

Важность контроля глюкозы крови (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7%) признается всеми экспертами. У пациентов, получающих инсулинотерапию, снижение HbA1c, например с 9 до

Таблица 4. Алгоритм диагностики ДН

№ п/п	Исследование	Примечание
1	Оценка тактильной чувствительности в четырех зонах плантарной части стопы с помощью монофиламента	Нарушение тактильной чувствительности в одной из четырех зон позволяет диагностировать невропатию
2	Оценка вибрационной чувствительности	В отсутствие вибрационной чувствительности на большом пальце стопы следует продолжать оценивать чувствительность с более проксимальных костных структур (лодыжки, коленной чашечки, вертела), пока пациент не почувствует вибрацию
3	Оценка порога вибрационной чувствительности с использованием электромеханических инструментов (Biothesiometer или Vibrameter)	Порог чувствительности более 25 V как минимум на одной стопе ассоциируется с высоким кумулятивным риском невропатической ulcerации, от 16 до 24 V соответствует среднему риску таковой и менее 15 V характеризуется низким риском
4	Оценка температурной чувствительности дорзальной поверхности стопы с использованием специального прибора TIP THERM или двух туб (пробирок), содержащих холодную (от 5 до 10 °C) и теплую воду (от 35 до 45 °C)	Температурная чувствительность градируется как нормальная, слабая или ее отсутствие. При полном отсутствии температурной чувствительности, как правило, отсутствует и боль, поскольку оба эти чувства передаются через тонкие (немиелинизированные) волокна
5	Оценка болевой чувствительности с использованием шкал TSS и ID	Шкала TSS позволяет определить интегративный показатель тяжести и частоты/длительности боли, ранжированный от 0 до 14,64 балла. TSS > 3 баллов рассматривается как патологический показатель. Шкала ID помогает оценить нейропатическую окраску боли
6	Оценка рефлекторной сферы и мышечной силы	В функциональных пробах следует дополнить исследование мышечную силу, например попросить пациента походить на пятках и носках. Легкая мышечная слабость и сенситивная атаксия могут приводить к падениям



7%, приводит к уменьшению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений. В частности, риск развития невропатии сокращается на 60%.

Аналогичные результаты получены при использовании пероральных сахароснижающих препаратов. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что снижение HbA1c на 1% способствует уменьшению риска развития микрососудистых осложнений на 37% [6].

Однако эффективность оптимизации контроля глюкозы различается в зависимости от типа диабета и цели терапии: профилактика развития невропатии или замедление ее прогрессирования. Превентивный эффект наиболее выражен у пациентов, страдающих СД 1 типа. Оптимальный контроль глюкозы только замедляет течение ДН, но не приводит к редукции симптомов.

Кроме того, достижение целевых уровней глюкозы крови возможно не у всех пациентов.

В связи со сказанным оптимизация контроля глюкозы не исключает проведения патогенетической терапии, тем более что с каждым годом появляется все больше аргументов в пользу дополнительных форм лечения.

Патогенетическая терапия

Этиопатогенетическими эффектами в отношении ДН обладают препараты разных классов.

Возможности *ингибиторов альдозоредуктазы*, приводящих к редукции сорбитола, изучены как на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Препараты влияют преимущественно на вибрационную чувствительность. Их использование может замедлить прогрессирование болезни, в частности снизить риск ульцерации стоп [7, 8]. Единственный препарат этой группы Epalrestat разрешен к применению в Японии.

Вазодилататоры. В развитии ДН важная роль отводится гипоксии нервного волокна, которая развивается вследствие редукции эндоневральной перфузии из-за окклюзии *vasa nervorum*. Сосудо-расширяющие препараты улучша-

ют кровоснабжение нервных волокон. К таким препаратам относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нитраты [9]. Еще одной многообещающей субстанцией, рассматриваемой в качестве патогенетической терапии, является *витамин B₁* (тианептин и бенфотиамин).

Тиамин фосфат – кофактор транскетолазы, которая детерминирует эффективность пентоз-фосфатного метаболизма. Активация транскетолазы через кофактор позволяет использовать пентоз-фосфатный путь в условиях повышенной концентрации глюкозы. Усиление трафика через пентоз-фосфатный путь приводит к значительной редукции наиболее агрессивных метаболитов гликолиза.

У пациентов с СД уровень тиамин снижен на 25% [10], поэтому вышеописанный путь метаболизма становится неэффективным. Следовательно, для больных СД важно адекватное возмещение витамина B₁.

Некоторые препараты, имеющие патогенетические мишени, также показали неплохие результаты на экспериментальных моделях ДН, но в силу разных обстоятельств не внедрены в клиническую практику. Речь, в частности, идет о Aminoguanidine – *ингибиторе неферментного гликолиза*, который уменьшает продукцию конечных продуктов гликолиза, играющих ведущую роль в развитии осложнений диабета [11, 12].

Рекомбинированный человеческий фактор роста нерва может быть полезен для активации регенеративных процессов в нервном волокне [13, 14]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, убедительных данных, поддерживающих использование этих агентов в клинической практике, пока нет.

Препараты альфа-липоевой кислоты. Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (2017) единственным патогенетическим препаратом, имеющим высокую доказательную базу, является альфа-липоевая кислота (АЛК) [5].

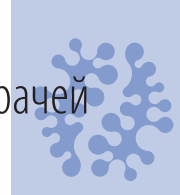
Конечным фактором патологического каскада считается окислительный стресс, который повреждает нервные волокна. АЛК – важный антиоксидант и метаболический компонент некоторых ферментативных реакций в метаболизме глюкозы [15]. Высокий антиоксидантный потенциал АЛК реализуется через несколько механизмов: поглощение активных форм кислорода, способность регенерировать эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион и витамины E, C, и собственно металл-хелатная активность, приводящая к уменьшению продукции активных форм кислорода.

Поскольку АЛК является как жиро-, так и водорастворимым субстратом, она способна воздействовать на окислительный стресс как в клеточных мембранах, так и в цитозоле. Так, АЛК приводит к снижению перекисного окисления в мозге и периферических нервах (показано на волокнах седалищного нерва) [16].

АЛК впервые стали использовать в 1966 г. в Германии для лечения диабетической полиневропатии и цирроза печени, так как были получены данные о низком ее уровне у этой категории пациентов [17].

В 1990-х гг. с соблюдением требований доказательной медицины проведены основополагающие исследования эффективности и безопасности АЛК при ДН. Так, в исследовании SYDNEY доказано, что АЛК влияет на сенсорные симптомы диабетической полиневропатии [18]. В этом исследовании участвовали пациенты со стабильным диабетом, осложненным сенсорной невропатией. Они получали интравенозно 600 мг АЛК или плацебо пять дней в неделю, всего 14 вливаний. После лечения наблюдалось значимое улучшение показателей по шкале TSS – на 5,7 балла в группе активного лечения и 1,8 балла в группе плацебо (p < 0,001). Помимо быстрого улучшения сенсорных симптомов отмечалась редукция дегенерации нервных волокон.

В 2004 г. опубликован метаанализ результатов четырех рандомизированных плацебоконтролиру-



емых исследований ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II с участием свыше 1000 больных. Уже после трех недель внутривенного введения 600 мг АЛК положительный эффект наблюдался более чем у 50% больных [19]. Важно, что улучшение фиксировалось как в отношении позитивных невропатических симптомов, так и в отношении неврологического дефицита. Результаты проведенных клинических исследований позволили разработать алгоритм лечения больных ДН. Терапия должна начинаться с внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в течение 14–15 дней. В дальнейшем следует применять таблетированные формы препарата.

В исследовании DEKAN продемонстрирована способность АЛК улучшать функцию вегетативных волокон [20]. В ходе исследования выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). По частоте побочных эффектов группы не различались.

Инсулин-миметический и противовоспалительный эффекты, а также участие АЛК в митохондриальных биоэнергетических реакциях обуславливают ее использование как для профилактики, так и для лечения невропатии [21]. Экспертами единодушно признается, что на сегодняшний день препараты АЛК являются наиболее эффективными средствами для лечения ДН. Универсальность АЛК в отношении нивелирования моторных, сенсорных и вегетативных симптомов соматических невропатий убедительно доказана во многих российских исследованиях, в том числе в тех, которые были приближены к реальной клинической практике. Установлено, что трехмесячный курс АЛК в дозе 600 мг способст-

Таблица 5. Препараты для лечения болевого синдрома у пациентов с ДН

Класс	Препарат	Доза*
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	10–75 мг на ночь
	Нортриптилин	25–75 мг на ночь
	Имипрамин	25–75 мг на ночь
Антиконвульсанты	Габапентин	300–1200 мг/сут в три приема
	Карбамазепин	200–400 мг/сут в три приема
	Прегабалин	100 мг/сут в три приема
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин	60–120 мг/сут однократно
Опиоиды	Трамадол	Максимально 600–120 мг/сут

* Вариабельный ответ, необходима титрация для минимизации побочных эффектов.

ствует снижению выраженности клинических (сенсорных, моторных) и нейрофизиологических изменений со стороны периферических нервов нижних конечностей у больных СД [22]. Кроме того, такая терапия приводила к уменьшению интенсивности болевого синдрома, а у 46% пациентов болевой синдром полностью разрешился. Продемонстрировано положительное влияние АЛК на автономную диабетическую невропатию [23, 24], в том числе на эректильную дисфункцию.

Стандартный курс лечения препаратом начинают с инфузионного введения в дозе 600 мг/сут (внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9%-ного раствора NaCl) в течение трех недель с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение двух-трех месяцев. Многие исследовательские работы и клинический опыт свидетельствуют, что терапия АЛК ассоциируется с высокой комплаентностью и низким риском побочных эффектов. Кроме того, АЛК можно комбинировать с препаратами, влияющими на симптомы ДН.

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение в основном направлено на коррекцию болевого синдрома. Болевой синдром, сопутствующий сенсорной

невропатии, представляет собой нейропатическую боль.

В настоящее время подходы к лечению нейропатической боли достаточно хорошо разработаны. Как правило, последовательно или одновременно назначают антиконвульсанты и антидепрессанты (табл. 5) [25].

Среди антиконвульсантов следует выделить прегабалин, габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты. Среди антидепрессантов высокой анальгетической активностью обладают трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия (дулоксетин, венлафаксин).

Необходимо отметить, что немедикаментозные методы лечения являются важной составляющей ведения пациентов с СД и ДН. Соблюдение диеты, поддержание или достижение нормальной массы тела, лечебная гимнастика (включая гимнастику для ног), массаж, расширение повседневной активности – основные направления немедикаментозной терапии. Для предупреждения развития ДН и других осложнений диабета также целесообразно мотивировать пациентов контролировать артериальное давление, показатели липидного профиля, массы тела, отказаться от курения и употребления алкоголя. ☼

Литература

1. Boulton A.J. The diabetic foot: a global view // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000. Vol. 1. № S1. P. S2–5.
2. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic neuropathy // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. № 964. P. 95–100.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 1S. С. 1–112.
4. Divisova S., Vlckova E., Hnojckikova M. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012. Vol. 17. № 3. P. 341–350.



5. Clinical practice recommendation on the diabetic foot: A guide for health care professionals / International Diabetes Federation, 2017.
6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
7. Matsuoka K., Sakamoto N., Akanuma Y. et al. RETRACTED: A long-term effect of epalrestat on motor conduction velocity of diabetic patients: ARI-Diabetes Complications Trial (ADCT) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 77. Suppl. 1. P. S263–268.
8. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R. et al. Longterm clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 7. P. 1538–1544.
9. Malik R.A., Williamson S., Abbott C. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9145. P. 1978–1981.
10. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.
11. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 318. № 20. P. 1315–1321.
12. Cameron N.E., Cotter M.A., Dines K., Love A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia*. 1992. Vol. 35. № 10. P. 946–950.
13. Cameron N.E., Cotter M.A. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies // *Diabet. Med.* 1993. Vol. 10. № 7. P. 593–605.
14. Seckel B.R. Enhancement of peripheral nerve regeneration // *Muscle Nerve*. 1990. Vol. 13. № 9. P. 785–800.
15. Grasso S., Bramanti V., Tomassoni D. et al. Effect of lipoic acid and α -glyceryl-phosphoryl-choline on astroglial cell proliferation and differentiation in primary culture // *J. Neurosci. Res.* 2014. Vol. 92. № 1. P. 86–94.
16. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A., Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implication for diabetic neuropathy // *Free Radic. Biol. Med.* 1996. Vol. 21. № 5. P. 631–639.
17. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid // *Gen. Pharmacol.* 1997. Vol. 29. № 3. P. 315–331.
18. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
19. Ziegler D., Nowak H., Kempler 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.
20. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
21. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
22. Аль-Замиль М.Х., Брежнева Е.В. Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. № 2. С. 27–30.
23. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение альфа-липоевой кислотой (Берлитионом) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Клиническая фармакология и терапия*. 2003. Т. 12. № 2. С. 74–80.
24. Щеплев П.А., Кузнецкий Ю.Я. Опыт применения препарата Берлитион в коррекции эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа // *Андрология и генитальная хирургия*. 2004. № 3. С. 40–42.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010 // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. Suppl. 1. P. S11–61.

Modern Standards of Diabetic Polyneuropathy Treatment

O.V. Vorobyova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Diabetes mellitus has negative effect on different fibers of peripheral nerves. This explains the diversity of diabetic neuropathy forms. The article describes different approaches to the systematization of lesions of the peripheral nervous system. Highlighted the importance of early diagnosis of chronic diffuse neuropathies and timely complex therapy as a decisive factor in preventing and slowing of diabetic neuropathy progression. Provided data confirming the feasibility of using of the alpha-lipoic acid drug both for the prevention and for the treatment of the disease.

Key words: diabetic neuropathy, chronic diffuse neuropathy, therapy, alpha-lipoic acid

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

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

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Оптимальная терапия сахарного диабета: цена вопроса и вопрос цены

Основной целью лечения сахарного диабета (СД) 2 типа является контроль гликемии в целях предупреждения развития осложнений. В связи с этим сохраняется актуальность проблемы подбора эффективной и оптимальной сахароснижающей терапии.

В рамках симпозиума, состоявшегося при поддержке компании «Такеда» (Москва, 28 февраля 2018 г.), ведущие российские и зарубежные специалисты в области диабетологии обсудили методы терапии СД 2 типа, предложенные в последних рекомендациях и руководствах по оказанию помощи таким пациентам, сравнили эффективность и безопасность разных классов сахароснижающих препаратов, проанализировали возможность интенсификации терапии с помощью фиксированной комбинации ингибитора дипептидилпептидазы 4 алоглиптина и метформина. Председателем мероприятия выступила директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, академик Российской академии наук, профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА.



Профессор
С. Дженовезе

Профессор, руководитель отделения диабетологии, эндокринологии и метаболических заболеваний, IRCCS Центра кардиологии Монзино (Милан, Италия) Стефано ДЖЕНОВЕЗЕ отметил, что сахарный диабет (СД) 2 типа в последние годы приобрел характер эпидемии. В связи с этим много-

Комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа: в какой последовательности и какими препаратами

численные исследования сосредоточены на поиске эффективных методов и средств его лечения.

Современная стратегия терапии предполагает как изменение образа жизни, так и медикаментозное воздействие. Последнее прежде всего направлено на уменьшение инсулинорезистентности, восстановление секреции инсулина, устранение липотоксичности и снижение глюкозотоксичности. С этой целью применяются разные группы препаратов. Их назначают как для моно-, так и для комбинированной терапии.

Несмотря на большой пул лекарственных средств, не всегда удается добиться контроля заболевания. Недостаточная эффективность лечения объясняется клинической инертностью, то есть неспособнос-

тью интенсифицировать терапию тогда, когда это клинически целесообразно. Причины инертности может быть несколько: переоценка оказанной помощи, отсутствие знаний и опыта в достижении терапевтических целей, недостаточная приверженность пациентов лечению и многое другое¹.

В то же время известно, что своевременная интенсификация терапии СД 2 типа позволяет улучшить гликемический контроль и таким образом снизить риск развития осложнений.

По данным ряда авторов, раннее вмешательство может способствовать достижению целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c)².

В британском проспективном исследовании диабета UKPDS,

¹ Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review // Prim. Care Diabetes. 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–12.

² Del Prato S., Felton A.M., Munro N. et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal // Int. J. Clin. Pract. 2005. Vol. 59. № 11. P. 1345–1355.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

в котором принимали участие пациенты с впервые выявленным СД 2 типа, были продемонстрированы преимущества интенсивного контроля гликемии. Он оказался надежным методом профилактики диабетических осложнений, в том числе сердечно-сосудистых. Риск развития заболеваний, обусловленных осложнениями диабета, был ниже именно у тех пациентов, у которых был достигнут лучший контроль гликемии³. Эти результаты в дальнейшем подтвердились результатами исследований ACCORD⁴ и ADVANCE⁵. Использование методов интенсивной сахароснижающей терапии способствовало снижению уровня HbA1c, благодаря этому уменьшился риск микро- и макрососудистых осложнений. Интенсивная терапия даже при использовании старых групп сахароснижающих препаратов (инсулина, препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), метформина) способна снизить частоту нефатального инфаркта миокарда, патологий коронарных артерий, инсульта и макрососудистых патологий. Однако при использовании инсулина, ПСМ не отмечено эффекта в отношении смертности. По мнению профессора С. Дженовезе, в международных алгоритмах лечения СД 2 типа Американ-

ской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) недооценена роль в снижении уровня HbA1c у больных СД 2 типа новых препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида (ГПП-1). На сегодняшний день уникальные свойства и большой терапевтический потенциал инкретин-направленной терапии в регуляции углеводного обмена доказан результатами многочисленных исследований⁶.

Далее докладчик перечислил качества идеального препарата: «Этот препарат должен быть эффективным, безопасным, обладать другими клиническими преимуществами. На фоне его применения риск развития нежелательных реакций должен быть минимальным или отсутствовать. Препарат должен обладать оптимальным соотношением цены и эффективности». Ингибиторы ДПП-4 соответствуют этим критериям в полной мере. Их можно считать оптимальными препаратами для персонифицированной терапии СД 2 типа.

Ингибиторы ДПП-4 регулируют секрецию глюкагона в глюкозозависимом режиме. Доказано их протективное воздействие на мас-

су и функцию бета-клеток. Среди негликемических эффектов препаратов данного класса следует отметить влияние на артериальное давление, липиды, факторы воспаления, эндотелий, кардиомиоциты⁷.

Ингибиторы ДПП-4 обеспечивают устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий и увеличения массы тела. Их отличают удобство приема, возможность комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, долгосрочность эффекта, положительное влияние на течение СД и клинические исходы.

Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4, который позволяет увеличить секрецию инсулина и снизить секрецию глюкагона, улучшить эффект инкретинов⁸. Препарат можно применять как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии.

Добавление алоглиптина к пиоглитазону, глибенкламиду или инсулину сопровождается значимым снижением уровня HbA1c по сравнению с добавлением плацебо. На фоне терапии алоглиптином в сочетании с другими сахароснижающими препаратами отмечается низкая частота эпизодов гипогликемий^{9–11}.

Интенсификация монотерапии метформином с помощью алоглиптина в дозах 12,5 и 25,0 мг так-

³ 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.

⁴ Persistent effects of intensive glycaemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 7. P. 1089–1100.

⁵ 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.

⁶ Deacon C.F., Mannucci E., Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 8. P. 762–767.

⁷ www.webbasedcme.com/resources/docs/PPG-issue-2.pdf.

⁸ DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. Suppl. 3. P. 38–48.

⁹ Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 10. P. 2361–2371.

¹⁰ Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 167–176.

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

эндокринология



же способствовала большему снижению уровня HbA1c¹².

В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании эффективности алоглиптина и ПСМ глипизид при их комбинации с метформином установлено, что у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более выраженный и устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий в течение двух лет¹³.

Преимущество ингибиторов ДПП-4 перед ПСМ заключается прежде всего в их нейтральном воздействии на массу тела и низком риске гипогликемических состояний.

Для сравнения эффективности ингибиторов ДПП-4 (алоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) в комбинации с метформином и ПСМ при лечении пациентов с неконтролируемым СД 2 типа проведен ряд исследований. Применение алоглиптина в дозе 25,0 мг в комбинации с метформином в течение 104 недель привело к значимому снижению уровня HbA1c в отсутствие эпизодов гипогликемий по сравнению с применением ПСМ. При использовании ПСМ риск развития гипогликемий повышался в несколько раз¹⁴.

В ряде работ продемонстрировано плейотропное влияние ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему. Выделяют прямые и опосредованные эффекты, среди которых – изменение сердечно-сосудистых факторов риска, за-

щита миокарда от ишемии, артериальная вазодилатация.

Недавно опубликованы результаты исследования о влиянии алоглиптина на толщину комплекса «интима – медиа» (ТКИМ). Терапия алоглиптином по сравнению со стандартной терапией сопровождалась замедлением прогрессирования ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний¹⁵. Особого внимания заслуживают результаты крупного исследования EXAMINE¹⁶.

Исследование EXAMINE – мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование сердечно-сосудистой безопасности алоглиптина у больных СД 2 типа, завершившееся в 2013 г. Особенностью дизайна было участие пациентов с СД 2 типа и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В исследование включали лиц старше 18 лет, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации и получавших любую сахароснижающую терапию, за исключением агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4.

В ходе исследования к исходной сахароснижающей терапии в двойном слепом режиме добавлялся алоглиптин (n = 2701) или плацебо (n = 2679). Сердечно-сосудистую терапию обе группы продолжали получать в соответствии с рекомендациями.

Конечными первичными точками в исследовании были сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.

Результаты исследования EXAMINE позволили сделать следующие выводы.

Частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина была сопоставима с частотой таковых в группе плацебо. Отношение рисков для каждого компонента первичной конечной точки было сопоставимо с отношением риска для их совокупности. Анализ результатов по основной вторичной конечной точке (комбинация событий первичной конечной точки и экстренной реваскуляризации в связи с нестабильной стенокардией) не показал достоверных различий между группами. На фоне терапии алоглиптином по сравнению с применением плацебо не отмечено повышения риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Не выявлено также влияния уровня NT-pro-BNP на частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности. Применение алоглиптина не сопровождалось ни развитием новых случаев сердечной недостаточности, ни ухудшением ее течения.

В обсервационном исследовании с участием 35 тыс. пациентов с СД 2 типа сравнивали эффективность и безопасность ПСМ и ингибиторов ДПП-4 в комбинации с метформином. Оценивалась связь сахароснижающей терапии с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и смертью от всех причин. Риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти был выше у больных,

¹² Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 1. P. 46–55.

¹³ Del Prato S., Fleck P., Wilson C., Chaudhari P. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 6. P. 623–627.

¹⁴ Del Prato S., Camisasca R., Craig W. et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2013. Poster 66-LB.

¹⁵ Mita T., Katakami N., Yoshii H. et al. Erratum. 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. P. 139–148.

¹⁶ 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.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

принимавших ПСМ, чем у пациентов, получавших метформин и ингибиторы ДПП-4¹⁷.

Таким образом, алоглиптин продемонстрировал кардиологическую безопасность у пациентов с СД 2 типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском без увеличения риска развития других нежелательных явлений.

Далее докладчик акцентировал внимание аудитории на проблеме гипогликемии у больных СД 2 типа.

Гипогликемия признана основной причиной госпитализаций, макро- и микрососудистых осложнений, комы, смерти больных СД.

По данным многочисленных исследований, алоглиптин имеет благоприятный профиль безопасности у пациентов с СД 2 типа, в том числе у пожилых пациентов. Ретроспективный анализ результатов лечения пероральными сахароснижающими препаратами свидетельствует, что при включении в схему терапии алоглиптина частота гипогликемических состояний была низкой как у пациентов моложе 65 лет, так и у больных старше 65 лет¹⁸.

По словам профессора С. Дженовезе, ингибиторы ДПП-4 являются перспективными препаратами для лечения СД 2 типа.

Они не только отличаются эффективностью и безопасностью, но и имеют дополнительные преимущества, прежде всего уникальный механизм действия, негликемические эффекты и разумное соотношение цены и качества. Благодаря дополнительным механизмам действия ингибиторы ДПП-4, в частности алоглиптин, могут назначаться в комбинации с метформинном на ранних этапах лечения СД 2 типа с целью своевременной оптимизации терапии, поддержания гликемического контроля на долгосрочной основе и снижения риска развития осложнений.

Достижение цели: как соблюсти баланс

По словам д.м.н., заведующего отделением диабетической стопы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессора Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, лечение пациентов с СД в первую очередь направлено на увеличение продолжительности жизни, повышение ее качества, предупреждение развития или прогрессирования поздних осложнений заболевания.

Поздние осложнения диабета, такие как ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца, полинейропатия, являются главной причиной инвалидизации и смерти больных СД.

Сахарный диабет является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний.

Оценка затрат на лечение больных СД – важный вопрос диабетологии. Расходы на лечение пациентов с СД подразделяются на прямые и не прямые.

В прямые траты входит стоимость лечения СД и его осложнений, скрининга поздних осложнений заболевания, лечения заболеваний, ассоциированных с СД (ожирение, опухоли и др.). При этом на поздних стадиях затраты на лечение возрастают.

К непрямым расходам относится оплата временной нетрудоспособности. Учитывают также снижение производительности труда, полную утрату трудоспособности, раннюю инвалидизацию и смерть. Непрямые траты могут занимать большую долю в конечной стоимости лечения¹⁹.

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) за 2017 г., 12% глобальных расходов здравоохранения приходится на лечение СД (727 млн долларов). Значительная их часть связана с лечением сердечно-сосудистой патологии. Так, в США 20% койко-дней в стационарах и 15% визитов к вра-



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

чу обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. 64% пациентов с диабетической ретинопатией испытывают ограничения в повседневной активности по сравнению с 37% больных без ретинопатии. Основные расходы, связанные с ретинопатией, обусловлены утратой работоспособности и затратами на лиц, осуществляющих уход за такими больными.

По данным экспертов IDF, СД 2 типа – одна из основных причин развития почечной недостаточности.

¹⁷ Morgan C.L., Mukherjee J., Jenkins-Jones S. et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 10. P. 977–983.

¹⁸ Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R. et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 11. P. 2011–2019.

¹⁹ American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.



Расходы на пациентов с хронической болезнью почек на диализе в 2,8 раза выше, чем на пациентов с хронической болезнью почек до диализа²⁰.

Экономический анализ ежегодных расходов во Франции на пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, продемонстрировал, что сумма общих расходов составляет 17,7 трлн евро. При этом 2,5 трлн евро приходится на лечение и профилактику осложнений СД, 4,2 трлн – на лечение его поздних осложнений²¹.

Российскими специалистами была предпринята попытка оценить долю расходов на лекарственную терапию пациентов с СД – как основного заболевания, так и его осложнений. В этот анализ не включались расходы на обследование и скрининг осложнений. Установлено, что большая часть затрат связана с лечением осложнений, прямыми немедицинскими и косвенными расходами. Затраты на лечение пациентов, у которых развились осложнения СД, превосходят затраты на лечение пациентов без осложнений. В случае СД 2 типа величина расходов различается в три раза²².

Контроль над экономическим бременем СД и сдерживание его роста можно обеспечить с помощью предотвращения развития осложнений вследствие назначения адекватной сахароснижающей терапии.

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием новых методов фармакотерапии. Сегодня на фармацевтическом рынке представлено 11 групп сахароснижающих препаратов. Важно отметить, что новые клас-

сы сахароснижающих препаратов (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1) характеризуются низким риском гипогликемических состояний, иначе влияют на течение СД, ассоциированного с избыточной массой тела или ожирением, по сравнению с такими классами препаратов, как ПСМ, глиниды, глитазон.

Результаты ретроспективного анализа базы данных Германии продемонстрировали изменения в подходах к лечению СД 2 типа с 2006 по 2014 г. Авторы исследования изучали динамику назначения сахароснижающих препаратов старого и нового поколения. Среди новых препаратов преимущественно назначались ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1, среди старых препаратов – ПСМ, глиниды, глитазон. К 2014 г. доля больных, получавших новые пероральные сахароснижающие препараты, возросла по сравнению с 2010 г. (7,2%) и составила 17,6%. Неизменными остались расходы на инсулинотерапию, сократились расходы на старые препараты и увеличились – на новые. Достоверно повысилось количество больных с уровнем HbA1c менее 6,5%. Кроме того, отмечено увеличение времени между назначением первого перорального сахароснижающего препарата и началом инсулинотерапии. Это не самый объективный критерий оценки качества лечения больных. Тем не менее назначение инсулина ассоциируется с дополнительными расходами и бременем для самого пациента, поскольку лечение связано с большими рисками развития гипогликемических эпизодов.

Результаты исследования показали, что более частое назначение новых сахароснижающих препаратов сопряжено с увеличением затрат на лечение и вместе с тем сопровождается снижением уровня HbA1c, частоты макрососудистых осложнений и увеличением времени до начала инсулинотерапии²³.

Необходимо отметить, что в разных странах стандартизированный подход к терапии больных СД 2 типа значительно различается. Так, в странах Северной Европы в качестве первой линии терапии больным СД 2 типа в дебюте рекомендованы изменение образа жизни и метформин. В Дании и Финляндии препаратами второй линии являются ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 (в Финляндии стоимость препарата не является определяющей при выборе терапии), в Норвегии и Швеции лидируют базальный инсулин и ПСМ. При назначении сахароснижающей терапии лицам пожилого возраста акцент делается на применении наиболее безопасных препаратов. Так, в Финляндии для второй линии терапии больным СД 2 типа пожилого возраста показаны ингибиторы ДПП-4, глиниды, при симптоматической гипергликемии – инсулин²⁴.

Результаты исследования, проведенного в США, также свидетельствуют об изменении подходов к лечению. Так, с 2005 по 2016 г. увеличилось использование в качестве препарата первой линии метформина (с 60 до 77%), инсулина (с 8 до 10%), новых пероральных сахароснижающих препаратов (до 4%). При этом сократилось назначение ПСМ (с 20 до 8%), глитазонов (с 11 до 1%). В отношении препара-

²⁰ IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017 // www.diabetesatlas.org/.

²¹ Chevrel K., Berg Brigham K., Bouché C. The burden and treatment of diabetes in France // *Global Health*. 2014. Vol. 10. ID 6.

²² Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 1. С. 30–43.

²³ Jacob L., Waehlert L., Kostev K. Changes in type 2 diabetes mellitus patients in German primary care prior to (2006) and after (2010, 2014) launch of new drugs // *J. Diabetes Sci. Technol*. 2016. Vol. 10. № 2. P. 414–420.

²⁴ Järvinen S., Laine M.K., Eriksson J.G. Comparison of use of diabetic medication and clinical guidelines in four Nordic countries // *Ann. Med*. 2016. Vol. 48. № 3. P. 162–168.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

тов второй линии по-прежнему сохраняют лидерство ПСМ. Однако их применение сократилось с 60 до 46%. Использование инсулина в качестве препарата второй линии увеличилось с 7 до 17%, ингибиторов ДПП-4 – с 0,4 до 21%, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – до 17% (практически в два раза). К 2017 г. доля новых сахароснижающих препаратов в терапии СД 2 типа достигла 34%²⁵. Профессор Г.Р. Галстян отметил, что согласно данным реальной клинической практики наиболее вероятной причиной снижения потенциала сахароснижающих препаратов является низкая приверженность пациентов терапии. Сравнение данных рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики в отношении применения разных антидиабетических препаратов свидетельствует, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 демонстрируют примерно одинаковую эффективность. Однако в реальной практике терапия агонистами рецепторов ГПП-1 ассоциируется с более низкими показателями приверженности лечению. Скорее всего, это связано с высокой стоимостью препаратов и спектром нежелательных явлений, развивающихся на фоне такой терапии²⁶. Далее докладчик представил результаты ретроспективного анализа данных Федерального регистра больных СД, целью которого было сравнить фармакоэкономические показатели терапии ингибиторами ДПП-4 и ПСМ в фиксированной комбинации с метформином. Из 140 724 историй болезни отобрано 151 720. Это пациенты, которые начиная с 2010 г. получали лечение исключительно комбинированными препаратами. Средний возраст больных составил 68 лет, средняя длительность СД 2 типа – девять лет.

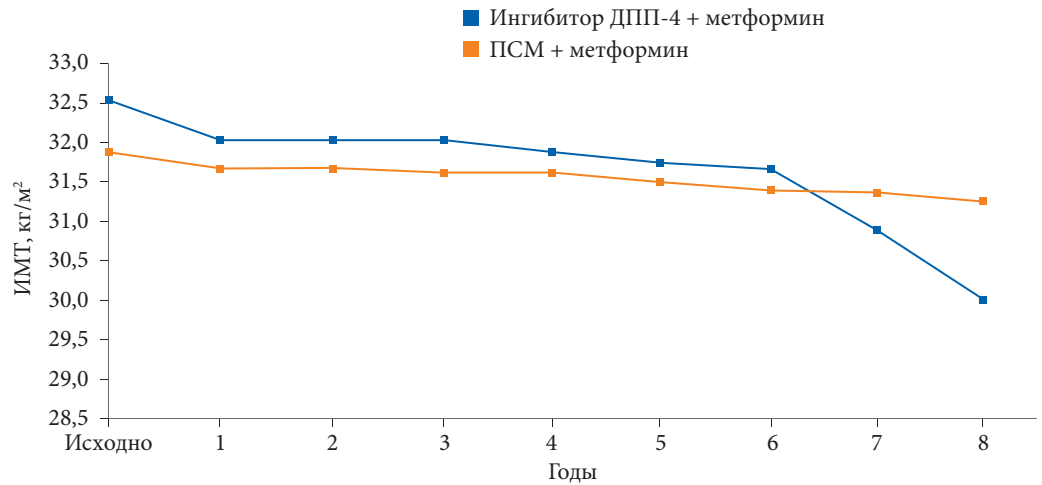


Рис. 1. Динамика ИМТ в зависимости от длительности терапии

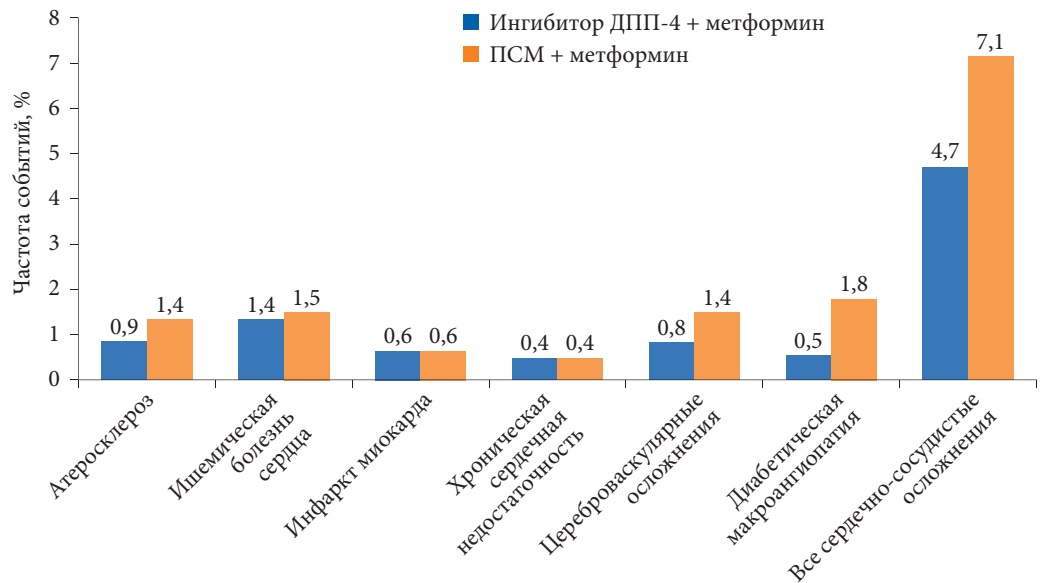


Рис. 2. Динамика частоты сердечно-сосудистых осложнений

Оценивали также связь между индексом массы тела (ИМТ) пациентов и выбором препарата. Комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина назначалась пациентам с большим ИМТ, поскольку препарат характеризуется нейтральным влиянием на массу тела. Терапия данной комбинацией способствовала снижению ИМТ у больных СД 2 типа.

С течением времени этот показатель в указанной когорте оставался неизменным. В группе пациентов, получавших ПСМ и метформин, зафиксирована более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными, принимавшими ингибиторы ДПП-4 и метформин (рис. 1 и 2).

²⁵ Montvida O., Shaw J., Atherton J.J. et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 1. P. 69–78.

²⁶ Edelman S.V., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.

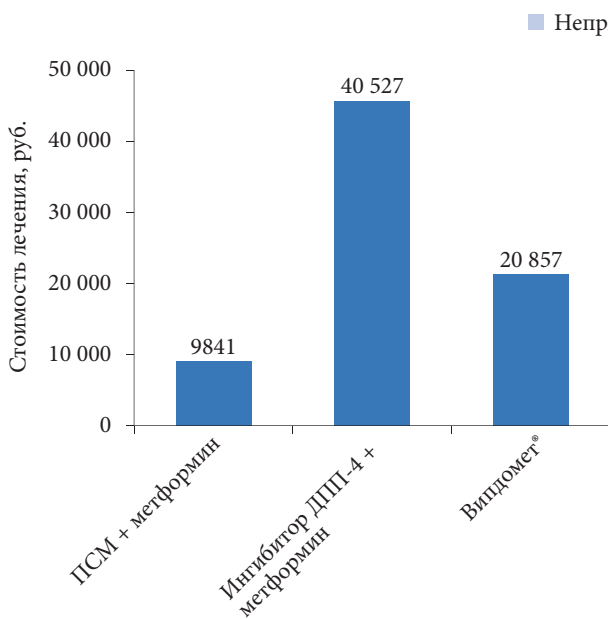


Рис. 3. Стоимость лекарственной терапии СД 2 типа на одного пациента в год

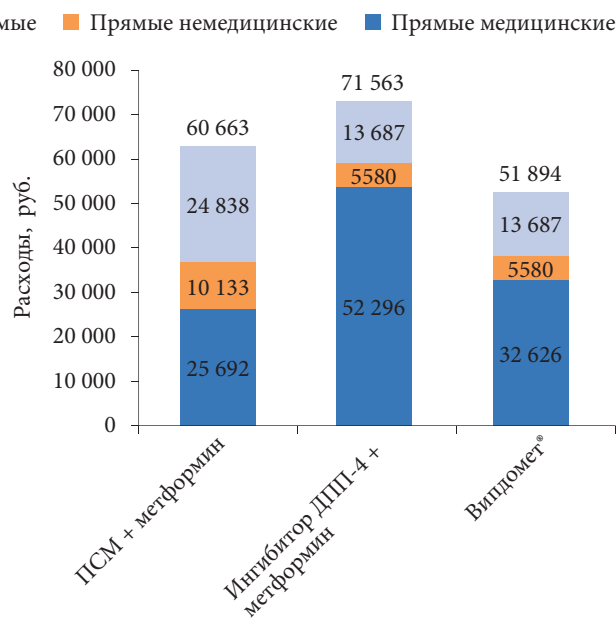


Рис. 4. Общие расходы на одного пациента с СД 2 типа в год

Один из важных параметров, оцениваемых в ходе исследования, – общие расходы на лечение одного пациента с СД 2 типа в год. Расчет всех трат дает реальное представление о расходах государства, понесенных в зависимости от выбранного вида терапии. Годовая стоимость терапии ПСМ и метформином составила 9841 руб., ингибитором ДПП-4 и метформином – 40 527 руб.

Четырехкратная разница в стоимости лекарственного средства в будущем покроеется за счет уменьшения расходов на лечение осложнений и их последствий.

Лечение препаратом Випдомет (алоглиптин + метформин) обойдется в 20 857 руб./год. Терапия комбинацией ингибитора ДПП-4 и метформина с более конкурентной ценой за упаковку (Випдомет*) становится более экономически целесообразной.

Общие годовые расходы на одного пациента, получающего Випдомет*, составили 51 894 руб., ПСМ и метформин – 60 663 руб., ингибитор ДПП-4 и метформин – 71 563 руб. (рис. 3 и 4).

Подводя итог, профессор Г.Р. Галстян подчеркнул, что анализ национальных регистров, базирующихся на данных реальной клинической практики, показывает, что применение новых классов сахароснижающих препаратов связано с улучшением контроля гликемии и тенденцией к снижению частоты хронических осложнений СД 2 типа. Примене-

ние при СД 2 типа ингибиторов ДПП-4 отличается лучшей приверженностью лечению по сравнению с использованием ПСМ и агонистов рецепторов ГПП-1.

Необходимы дальнейшие усилия по оптимизации расходов на лечение пациентов с СД 2 типа, прежде всего за счет предупреждения развития острых и хронических осложнений.

Заключение

Последние годы в мировой клинической практике все большую популярность приобретают новые классы сахароснижающих препаратов и новые подходы к терапии, в частности использование фиксированных комбинаций. Это позволяет не только воздействовать на несколько патогенетических звеньев СД 2 типа, повышать безопасность и приверженность лечению, но и снижать его стоимость.

Фиксированная комбинация метформина и ингибитора ДПП-4 алоглиптина (Випдомет*, компания «Такеда») воздействует

на основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа. К клиническим преимуществам сочетанного использования алоглиптина и метформина относятся потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, нейтральное воздействие на массу тела. Алоглиптин обладает сердечно-сосудистой безопасностью у больных СД 2 типа, в том числе из группы высокого риска.

Доза препарата Випдомет* должна подбираться индивидуально, исходя из текущих результатов лечения. 🌐

эндокринология

Сахарный диабет 2-го типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Випдомет®
алоглиптин+метформин

Випидия®
алоглиптин



**ЭФФЕКТИВНОЕ
СНИЖЕНИЕ
НbA_{1c}^{+1,3,7}**

**УСТОЙЧИВЫЙ
КОНТРОЛЬ
НbA_{1c}⁴**

**БЫСТРОЕ
НАЧАЛО
ДЕЙСТВИЯ^{+1,5}**

*Снижение гликированного гемоглобина Випидия – на 0,5–0,8%¹⁻⁵, Випдомет – на 1,55%⁷.

**Значимое снижение глюкозы плазмы натощак может быть достигнуто уже через 1 неделю после начала терапии⁴.

1. Nauck M.A., et al. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 46–55. 2. Pratley R.E., et al. Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25: 2361–2371. 3. Rosenstock J., et al. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 1145–1152. 4. DeFronzo R.A. et al. Diabetes Care. 2008; 31: 2315–2317. 5. Pratley R.E., et al. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 167–176. 6. Del Prato S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239–1246. 7. Pratley R.E. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 613–621.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ®. РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. МНН: Алоглиптин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5, 25 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трёхкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приёме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с лёгкой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекции дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность функционального класса III–IV; тяжёлая печёночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжёлая почечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Приём трёхкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПДОМЕТ®. РУ № ЛП-004576 от 26.03.2018. МНН: Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2-го типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; Монотерапия – у пациентов не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптином в виде монопрепаратов; Комбинированная терапия – в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформинном и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформинном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приёмом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжёвывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил приём препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того как вспомнит о пропущенном приёме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае приём дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформинном: рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать приём алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и приём метформина в равной принимаемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжёлой степени; острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функций почек: дегидратация; лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания; состояния гипоксии; клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии; печёночная недостаточность, нарушения функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; лактоацидоз; соблюдение голодной диеты; применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса – металлический привкус во рту, боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, эритема, крапивница. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пиоглитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



Действовать нельзя ждать: где поставить запятую? Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Рассмотрению стратегического подхода к терапии СД 2 типа был посвящен симпозиум «Действовать нельзя ждать: где поставить запятую? Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа», организованный при поддержке компании «АстраЗенека» в рамках VIII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 28 февраля 2018 г.). Председатель мероприятия Михаил Борисович АНЦИФЕРОВ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер», заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач г. Москвы, отметил, что от правильно поставленной запятой может зависеть исход заболевания, поэтому грамматическая задача, обозначенная в теме симпозиума, актуальна и требует решения. Свой вариант ответа представили ведущие российские эксперты в области эндокринологии, кардиологии и нефрологии. Выступающие сделали акцент на ранней и эффективной интервенции с помощью современного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) достигла уровня эпидемии и продолжает неуклонно расти. Ежегодно количество страдающих СД увеличивается на 9,5 млн. К 2030 г., по прогнозам

Поздний гликемический контроль: возможно ли наверстать упущенное?

Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), их число превышает полмиллиарда^{1,2}. Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, СД 2 типа отличается прогрессирующим течением, напоминающим принцип домино: одно нарушение

влечет за собой целую цепь изменений. Поэтому добиваться контроля над заболеванием с течением времени становится все сложнее. Результаты исследования UKPDS свидетельствуют, что эффект лечения – достижение на фоне монотерапии целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0% – сохраняется в течение пяти лет, в дальнейшем контроль утрачивается и каждые следующие пять лет для его поддержания необходимо наращивать терапию, то есть добавлять пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и инсулин³. Хороший гликемический контроль ассоциируется со снижением

¹ 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.

² Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015.

³ 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.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

риска развития осложнений. Однако макрососудистые осложнения формируются уже на стадии предиабета, микрососудистые – с началом гипергликемии⁴. «Следовательно, необходимо не только эффективное управление гликемией, но и раннее вмешательство», – подчеркнул выступающий. Исследование UKPDS доказало, что снижение уровня HbA1c на 1% (например, с 9 до 8%) в дебюте СД 2 типа приводит к уменьшению риска смерти от причин, связанных с заболеванием, на 25%, смерти от всех причин – на 7%, инфаркта миокарда – на 18%^{3, 5}. Согласно результатам исследования VADT поздняя интенсивная терапия при длительности диабета более 11 лет и высоком уровне HbA1c не оказывала значимого влияния ни на микро-, ни на макрососудистые осложнения⁶.

При выборе препарата необходимо учитывать не только его антигипергликемическую эффективность, но и экстрагликемическое действие. Речь, в частности, идет о способности влиять

на артериальную гипертензию, дислипидемию, массу тела, инсулинорезистентность, секрецию инсулина. Немаловажными являются профиль безопасности, переносимость, удобство применения, стоимость сахароснижающей терапии.

«Нет сомнений, что нужно снижать уровень глюкозы в крови возможными средствами, но цели должны быть приемлемыми и для пациента, и для врача⁷», – отметил А.М. Мкртумян.

В этой связи интерес представляют результаты плацебоконтролируемого исследования EXTENSION по оценке эффективности и безопасности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) дапаглифлозина у больных СД 2 типа, не достигших адекватного гликемического контроля на первоначальной сахароснижающей терапии. Общая длительность наблюдения составила 104 недели⁸.

Пациенты, включенные в 52-недельный период наблюдения и равнозначно рандомизирован-

ные на группу дапаглифлозина 10 мг/сут (n = 284) и группу плацебо (n = 284), были сопоставимы по массе тела, среднему значению HbA1c и глюкозы плазмы натощак (ГПН), скорости клубочковой фильтрации, возрасту, длительности диабета, наличию сердечно-сосудистых осложнений, а также по получаемой сахароснижающей терапии.

Добавление дапаглифлозина (препарат Форсига) к ранее применяемой терапии способствовало снижению HbA1c, массы тела, систолического артериального давления (САД), а также удержанию или улучшению результатов, достигнутых к 104-й неделе наблюдения, по сравнению с добавлением плацебо. Так, по динамике HbA1c разница между группами составила -0,35%, массы тела – -3,16 кг, САД – -2,03%.

«Таким образом, для меня вопрос о постановке запятой решен окончательно – нужно действовать, нельзя ждать!» – констатировал профессор А.М. Мкртумян, завершая выступление.

Преимущество раннего контроля гликемии: пора действовать!

Доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», к.м.н. Наталья Альбертовна ЧЕРНИКОВА в начале выступления отметила, что согласно данным IDF за 2017 г. в мире насчитывается 425 млн пациентов с СД и 352 млн лиц с предиабетом. У последних с течением времени уровень ГПН и HbA1c

возрастает, что чревато развитием поздних сосудистых осложнений. С предиабетом могут быть ассоциированы такие макрососудистые осложнения, как эндотелиальная дисфункция, застойная сердечная недостаточность, инсульт, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца.

Кроме того, если не так давно СД считался болезнью пожилых



К.м.н.
Н.А. Черникова

⁴ Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P. et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? // JAMA. 1990. Vol. 263. P. 2893–2898.

⁵ 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.

⁶ Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 7. P. 1219–1226.

⁷ 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.

⁸ Leiter L.A., Cefalu W.T., de Bruin T.W. et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 8. P. 766–774.



людей, то, по оценке экспертов IDF, когорта пациентов помолодела. Возраст больных сахарным диабетом преимущественно варьируется от 40 до 59 лет. Поэтому ранняя инвалидизация и смертность приходится на лиц еще трудоспособного возраста.

Однако получены обнадеживающие данные: с 2007 по 2012 г. значительно увеличилось количество предотвратимых осложнений СД 2 типа. Речь, в частности, идет о ретинопатии – на 33%, ампутации нижних конечностей – на 60%, заместительной почечной терапии в связи с терминальной почечной недостаточностью – на 95%, сердечной недостаточности – на 130%, инсульте – на 106%⁹.

В связи с этим, по мнению Н.А. Черниковой, лечение СД 2 типа требует раннего вмешательства, использования проактивных подходов. Необходимо также учитывать, что чем выше исходный уровень HbA1c, тем труднее достигать цели лечения¹⁰.

Подтверждение, что ранняя активная терапия способствует профилактике микро- и макрососудистых осложнений^{3, 5}, получено при длительном наблюдении за пациентами исследования UKPDS. Получавшие интенсивную сахароснижающую терапию достигали лучшего контроля гликемии, имели более низкие показатели риска развития микро- и макрососудистых осложнений по сравне-

нию с применявшимися стандартную терапию.

Однако в клинической практике отмечается тенденция откладывать интенсификацию сахароснижающей терапии у больных с декомпенсированным диабетом. Установлено, что у пациентов с HbA1c > 7,5%, получавших один ПССП, среднее время до интенсификации лечения дополнительным ПССП составляет два года, с HbA1c > 7,5% и получавших два ПССП – семь лет¹¹.

В то же время анализ базы данных страховых заявок США в отношении 11 525 пациентов с СД 2 типа, которые принимали метформин с другими ПССП или без них в течение трех месяцев и более, продемонстрировал, что ранняя интенсификация терапии связана с более значительным снижением уровня HbA1c. Новые подходы к терапии предполагают воздействие сразу на несколько патогенетических звеньев и, следовательно, использование комбинаций лекарственных средств с дополнительными механизмами действия и приемлемыми профилями безопасности.

С внедрением в клиническую практику инновационного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ-2 – интенсификация лечения с ранним использованием комбинированной терапии стала более безопасной и эффективной. Так, ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых являет-

ся дапаглифлозин, характеризуются низким риском гипогликемий^{12, 13}.

Были проведены сравнительные исследования эффективности и безопасности комбинаций метформина с дапаглифлозином и метформина с производными сульфонилмочевины. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании на фоне терапии комбинацией «метформин + дапаглифлозин» количество сообщений хотя бы об одном эпизоде гипогликемии было более чем в десять раз меньше, чем на фоне терапии комбинацией «метформин + глипизид» – 3,5 и 40,8% соответственно.

В другом исследовании применение комбинации «метформин + дапаглифлозин» в качестве стартовой терапии через 24 недели привело к более значимому снижению HbA1c (-2,0%) и массы тела (-3,3 кг) по сравнению с монотерапией¹⁴.

Преимущества, которые демонстрирует ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин, – улучшение контроля гликемии, снижение массы тела и артериального давления, безопасность в отношении гипогликемий обуславливают возможность его применения при инициации и интенсификации терапии СД 2 типа.

Завершая выступление, Н.А. Черникова отметила: «Мое мнение – не ждать, а действовать. Необходимо только соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью терапии».

⁹ www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/state%20of%20the%20nation%202014.pdf.

¹⁰ *Esposito K., Chiodini P., Bellastella G. et al.* Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 228–233.

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

¹² *Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al.* Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

¹³ *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.

¹⁴ *Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al.* Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

Актуальное место ингибиторов НГЛТ-2 в терапии сахарного диабета 2 типа

Заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), д.м.н., профессор **Нина Александровна ПЕТУНИНА** начала свое выступление с краткого экскурса в историю фармакотерапии СД.

До середины 1990-х гг. лекарственный арсенал был весьма скромным: инсулин, производные сульфонилмочевины и бигуаниды. В начале XXI в. он существенно расширился благодаря акарбозе, глитазонам, глинидам, агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, глиптинам. Сегодня верхнюю ступень фармакотерапевтических возможностей по праву занимают ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых стал дапаглифлозин. «Это объясняется триединством действия данного инновационного класса противодиабетических препаратов, что важно для многофакторного управления заболеванием», – отметила выступающая. Ингибиторы НГЛТ-2 регулируют гипергликемию не зависящим от инсулина и гликемического статуса пациентов способом. Кроме того, их применение способствует снижению массы тела, артериального давления^{1,2}.

Накопленная доказательная база в отношении эффективности и безопасности ингибиторов НГЛТ-2 дала основание включить

их в первую линию стартовой терапии диабета¹⁵. В современных алгоритмах лечения больных СД также сделан акцент на своевременной интенсификации лечения.

В клинической практике в силу доступности и эффективности наиболее часто используется комбинация «метформин + производные сульфонилмочевины». Однако, как показывают результаты исследований, добавление высокоселективного ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина к метформину способствует более длительному удержанию гликемического контроля.

В исследовании, проведенном S. Del Prato и соавт., оценивались эффекты четырехлетней комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин и метформин + глипизидом. Комбинация «метформин + дапаглифлозин» обеспечивала стойкое снижение уровня HbA1c по сравнению с комбинацией «метформин + глипизид» – на 0,30%¹³.

Не менее важные результаты получены в отношении динамики массы тела. Через четыре года различие между группами составило в среднем 4,38 кг в пользу дапаглифлозина.

В исследовании был подтвержден и гипотензивный эффект дапаглифлозина: устойчивое снижение САД относительно исходных значений. К концу наблюдения разница между группами по динамике САД составила -3,67 мм рт. ст.



Профессор, д.м.н.
Н.А. Петунина

В обновленных алгоритмах Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов (2018) рекомендовано более раннее назначение ингибиторов НГЛТ-2 по сравнению с назначением ингибиторов дипептидилпептидазы 4¹⁶. Так, исследование J. Rosenstock и соавт. (2016) продемонстрировало преимущество комбинации «метформин + дапаглифлозин» над комбинацией «метформин + саксаглиптин» в отношении снижения уровня HbA1c (-1,20 против -0,88%), массы тела (-2,39 против 0,0 кг), а также артериального давления (-3,5 против -0,3 мм рт. ст.)¹⁷.

Установлено, что тяжелые гипогликемии ассоциируются с повышением сердечно-сосудистых рисков и частоты смертельных исходов от разных причин, в том числе сердечно-сосудистых. Поэтому одним из основных параметров безопасности в ряде исследований стала частота гипогликемий. С. J. Bailey и соавт. (2013) доказали, что добавление дапаглифлозина к метформину не увеличивает риск гипогликемий¹⁸.

¹⁵ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. М., 2017.

¹⁶ Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary // *Endocr. Pract.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 91–120.

¹⁷ Rosenstock J. WCRDC, 2016. Poster 99.

¹⁸ 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. ID 43.



Важно и то, что эффективность дапаглифлозина в снижении гликемии не зависит от длительности СД 2 типа, гликемического статуса пациентов и предшествующей сахароснижающей терапии¹⁹.

Как известно, СД характеризуется прогрессирующим течением с развитием поздних осложнений. Поэтому, по мнению профессора Н.А. Петуниной, нельзя ждать такого исхода событий, следует действовать как

можно раньше. Применение ингибиторов НГЛТ-2, способствующих улучшению контроля гликемии, снижению массы тела и артериального давления, позволяет реализовать цели лечения.



Профессор, д.м.н.
В.Б. Калашников

По словам заведующего отделом кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», члена-корреспондента Российской академии наук, д.м.н., профессора Виктора Борисовича КАЛАШНИКОВА, на первый взгляд кажется очевидным, что цель сахароснижающей терапии – контроль гликемии, антигипертензивной – снижение артериального давления, гиполипидемической – снижение уровня холестерина, антиагрегантной терапии – снижение агрегации тромбо-

Почему при сахарном диабете 2 типа важно контролировать факторы сердечно-сосудистого риска

цитов. В действительности все гораздо сложнее. Лечение диабета представляет собой более трудную задачу в силу вовлеченности в патологический процесс разных органов и систем.

На протяжении длительного времени антиагрегантная терапия аспирином применяется для профилактики сердечно-сосудистых исходов. Так, в 1988 г. было продемонстрировано, что терапия аспирином у больных, перенесших инфаркт миокарда, снижает пятидневную сосудистую смертность на 23%²⁰.

В 2004 г. опубликованы результаты исследования CARDS по оценке эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний аторвастатином в дозе 20 мг у больных диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний (n = 2838). На фоне такой терапии отсроченные события, связанные с ишемической болезнью сердца, снизились на 36% (с -55 до -9%), коронарная реваскуляризация – на 31% (с -59

до -16%), частота инсультов – на 48% (с -69 до -11%), смертей – на 27% (с -48 до -1%, p = 0,059)²¹. Установлено также, что снижение холестерина липопротеинов низкой плотности на 1 ммоль/л вследствие гиполипидемической терапии у лиц с риском развития крупных сосудистых событий менее 10% приводит к абсолютному уменьшению основных сосудистых событий – около 11 на 1000 в течение пяти лет, в том числе сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда²².

Гипотензивная терапия также способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска. Результаты метаанализа 123 исследований (n = 613 815) свидетельствуют, что снижение САД на 10 мм рт. ст. ассоциируется с сокращением общей смертности на 13%²³.

Согласно результатам исследований ADVANCE, ORIGIN, VADT интенсивный контроль уровня глюкозы не оказывает достоверного влияния на час-

¹⁹ Thong K.Y., Yadagiri M., Sen Gupta P. et al. Does dapagliflozin affect the metabolic response in patients with elevated alanine aminotransferase and type 2 diabetes? The Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide dapagliflozin audit // ABCD, 2016. Oral presentation A73/P427.

²⁰ Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. 1988. Vol. 2. № 8607. P. 349–360.

²¹ Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 685–696.

²² Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.

²³ Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10022. P. 957–967.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

тоту сердечно-сосудистых событий²⁴⁻²⁶.

Только в исследовании UKPDS продемонстрирована прямая зависимость частоты смертей от уровня HbA1c. Так, его снижение на 1% способствовало уменьшению общей смертности на 14%³.

По мнению профессора В.Б. Калашникова, конечной целью сахароснижающей терапии должно быть не только снижение HbA1c, но и сокращение риска сердечно-сосудистых событий, желательно, чтобы при этом еще уменьшалась общая смертность. В настоящее время в распоряжении специалистов появились новые классы противодиабетических

препаратов, которые достоверно увеличивают продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа.

Завершены два исследования (EMPA-REG²⁷, CANVAS²⁸), доказавшие кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и канаглифлозина. В ближайшем будущем будут представлены результаты исследования DECLARE по оценке влияния дапаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в более широкой популяции пациентов.

Интерес представляют результаты международного исследования CVD-REAL, в котором анализировались данные национальных

регистров пациентов с СД 2 типа в подавляющем большинстве без сердечно-сосудистых заболеваний, которые принимали ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин). Анализ баз данных США, Норвегии, Дании, Швеции и Великобритании (n = 215 622) показал достоверно (p < 0,001) более значимое снижение общей смертности на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 по сравнению с применением других сахароснижающих препаратов²⁹.

По мнению профессора В.Б. Калашникова, настало время объединить усилия кардиологов и эндокринологов и действовать.

Как повлияет сахароснижающая терапия на функцию почек

Профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и пульмонологии, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ирина Николаевна БОБКОВА в своем выступлении сделала акцент на нефропротективных свойствах ингибиторов НГЛТ-2.

Известно, что почки играют важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы. Речь, в частности, идет о продукции глюкозы в корковом веществе, утилизации глюкозы в мозговом веществе почек и реабсорбции глюкозы в нефронах³⁰. У здоровых лиц суточная фильтрация глюкозы составляет 180 г, и эта глюкоза практически полно-

стью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона. 90% профильтрованной глюкозы реабсорбируется в начальном отделе проксимального канальца (S1), остальные 10% – в конечном (S2 и S3). Повышение концентрации глюкозы в плазме крови приводит к увеличению ее фильтрации. У больных диабетом при увеличении скорости поступления глюкозы в проксимальные канальцы и превышении реабсорбтивного потенциала почек избыток глюкозы выводится с мочой.

В реабсорбции глюкозы в почках участвуют натрий-зависимые транспортеры глюкозы – НГЛТ-1 и НГЛТ-2. НГЛТ-1 в меньшей степени экспрессируется в клетках почек, причем в основ-



Профессор, д.м.н.
И.Н. Бобкова

ном в дистальных сегментах S2 и S3, где реабсорбируется порядка 10% глюкозы, не подвергшейся всасыванию в сегменте S1. Поэтому ингибирование НГЛТ-1 не представляет особого интереса с точки зрения терапевтических возможностей.

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

²⁵ ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf.

²⁹ Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) // Circulation. 2017. Vol. 136. № 3. P. 249–259.

³⁰ Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // Circulation. 2014. Vol. 129. № 5. P. 587–597.



НГЛТ-2 располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона – в S1-сегменте, где реабсорбируется до 90% глюкозы.

Вследствие функциональной активности НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа значимо возрастает реабсорбция глюкозы почками. Поэтому ингибирование НГЛТ-2 стало новым подходом к лечению пациентов с СД 2 типа^{31,32}.

Новый подход к терапии СД 2 типа основан на развитии лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы с помощью ингибиторов НГЛТ-2. Далее профессор И.Н. Бобкова пояснила, что при сахарном диабете проксимальные канальцы максимально используют свои возможности для реабсорбции глюкозы, которых все равно не хватает, что чревато развитием неспецифического воспаления.

Ингибирование НГЛТ-2 позволяет уменьшить реабсорбцию глюкозы почками, что приводит к выведению в среднем до 70 г глюкозы в сутки и снижению гипергликемии и глюкозотоксичности.

Не менее важно, что ингибирование глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа одновременно способствует блокированию транспорта натрия. Это позволяет улучшить регуляцию гемодинамики почек. Ее нарушение в сочетании с развитием клубочковой гиперfiltrации признано одним из основных механизмов поражения почек.

Установлено, что применение ингибиторов НГЛТ-2 у больных диабетом уменьшает клубочковую гиперfiltrацию через восстановление обратной тубулогломерулярной связи³⁰. Таким

образом, помимо прямого сахароснижающего эффекта ингибиторы НГЛТ-2 обладают натрийуретическим действием.

Ингибирование НГЛТ-2 усиливает выведение мочевой кислоты с мочой. В клинических исследованиях на фоне применения ингибиторов НГЛТ-2 отмечалось устойчивое снижение уровня мочевой кислоты в плазме. Так, терапия дапаглифлозином способствовала снижению уровня мочевой кислоты на 36,0–41,5 мкмоль/л^{33,34}.

Таким образом, потенциальные нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 можно подразделить на прямые и непрямые. Прямой защитный эффект заключается в уменьшении гиперfiltrации, глюкозотоксичности (гипертрофии, цитокиновый ответ), гиперурикемии, камнеобразования. Непрямой – в улучшении гликемического контроля, повышении чувствительности к инсулину, снижении артериального давления, массы тела и массы жировой ткани³⁵.

Накопленная доказательная база позволяет сделать вывод о хорошем профиле безопасности дапа-

глифлозина в отношении функции почек. Использование дапаглифлозина в качестве монотерапии у больных СД 2 типа в исследованиях (шесть месяцев и два года) не приводило к значимым и стойким изменениям расчетной скорости клубочковой filtration. В исследовании длительностью четыре года у пациентов с СД 2 типа, получавших дапаглифлозин в комбинации с метформином, функция почек не изменялась на протяжении всего периода наблюдения¹³.

Исследования продолжаются: в 2019 г. завершится исследование DECLARE, в 2020 г. – DAPA-CKD. В них также будет оцениваться влияние дапаглифлозина на почечные исходы.

Профессор И.Н. Бобкова выразила надежду, что результаты исследований смогут еще раз подтвердить необходимость ранней интенсификации терапии СД 2 типа, в том числе с помощью такого перспективного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы НГЛТ-2. Поэтому, по мнению выступающей, следует действовать, а не выжидать.

Заключение

Резюмируя сказанное, председатель симпозиума профессор М.Б. Анциферов отметил высокую значимость затронутых проблем и предложил другую формулировку главной темы симпозиума: «Действовать! Нельзя ждать!» Преимущества нового класса препаратов очевидны. Ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин (препарат Форсига) помимо значимого снижения гликированного гемоглобина, устранения глюко-

зотоксичности и снижения массы тела оказывает натрийуретический эффект, умеренно снижает артериальное давление, что может способствовать профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность и профиль безопасности дапаглифлозина (препарат Форсига) обуславливают целесообразность его использования как при инициации, так и при интенсификации терапии СД 2 типа. 🌐

³¹ Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001. Vol. 280. № 1. P. F10–18.

³² Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans // Diabetes. 2013. Vol. 62. № 10. P. 3324–3328.

³³ Chino Y., Samukawa Y., Sakai S. et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria // Biopharm. Drug Dispos. 2014. Vol. 35. № 7. P. 391–404.

³⁴ Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials // Ann. Med. 2012. Vol. 44. № 4. P. 375–393.

³⁵ Thomas M.C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 5. № 3. P. 53–61.



ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



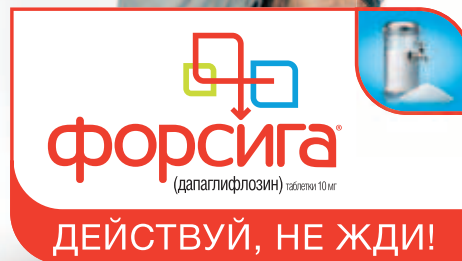
Значимое снижение HbA1c¹



Стабильное снижение массы тела^{1*}



Снижение артериального давления^{1*}



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Глюкоза™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозин пропаноиловая моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблетки: Опалдрин®. **И желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). Описание. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. 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 натрий/глюкозного транспорта 2 типа. **Код АТХ: N10BX09. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – ингибитор (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратный 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. Кровяная почечная проницаемость глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы в моче и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается в группе лечения. Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическому упражнению для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавление в терапию метформин, производным сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионом, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) (при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии: стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетической 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 лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой задержки жидкости (таких как ишемично-кардиогенное задержание). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, 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 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 метформин, производным сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионом, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при 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 метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. **ПУБЛИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Краткий обзор профиля безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима 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 исследовании дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития гипогликемии легкой гипогликемии была сопоставима (< 3%) в группе плацебо. Во всех исследованиях эпизоды легкой гипогликемии отмечены нечасто, 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. Имеются редкие нежелательные реакции, отличающиеся от плацебо-контролируемых клинических исследований. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей таблицы: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/100), редко (≥1/1000, <1/1000), очень редко (<1/10000, <1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии:** Частота: вульвовагинальный кандидоз, 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 потливости. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** **Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** **Часто:** дисурия, 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 при хорошо переносимости здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определяется в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипонатриемии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, 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 сопоставима с частотой при приеме плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сверхнормальную 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 управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги, по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги по 3 или 9 перфорированных блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, на среднюю часть каждого стикера, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в сухом, недоступном для детей, месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечению 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 клинических исследований. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

ССЫЛКА: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;



Дапаглифлозин: возможность управления СД 2 типа и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и высокая частота развития его хронических осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, обуславливают медико-социальную значимость заболевания и поиск новых методов лечения, способных не только улучшить контроль гликемии, но и снизить риск макро- и микрососудистых осложнений. Перспективы в лечении пациентов с СД 2 типа и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска стали центральными вопросами дискуссионного клуба «Терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа: многообразие выбора – единство цели» (Москва, 1 марта 2018 г.). Эксперты, в частности, обсудили возможности ранней интенсификации терапии и применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, представителем которых является дапаглифлозин.

Работа дискуссионного клуба проходила под председательством директора Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», академика Российской академии наук Марины Владимировны ШЕСТАКОВОЙ.



Профессор
Ю. Мейер

Как отметил Юрис МЕЙЕР (Juris Meier), профессор медицины, глава отдела диабетологии госпиталя им. Святого Иосифа Рурского университета (Бохум, Германия), несмотря

Терапия пациентов с СД 2 типа: цели, которые мы преследуем, и эффективность, которую мы ожидаем

на достижения современной фармакотерапии, за последние десять лет количество пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, не достигающих гликемических целей, остается весьма значительным. В Европе, по данным исследования PANORAMA, всего 62,6% больных достигают уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%¹. В США наблюдается аналогичная ситуация – доля таких пациентов составляет 50–60%².

По мнению профессора Ю. Мейера, одной из ключевых причин неудачи в лечении является клиническая инерция. Так, у лиц с HbA1c $\geq 7,5\%$ до интенсифика-

ции монотерапии пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП) в среднем проходит два года, двойной терапии – семь лет. Если необходима интенсификация терапии инсулином, отсрочка на каждом этапе достигает шести-семи лет³.

Последствиями отложенного вмешательства становятся микро- и макрососудистые осложнения. Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что у пациентов с HbA1c $\geq 7,0\%$ (в отличие от лиц с HbA1c $< 7,0\%$) в отсутствие интенсификации терапии в течение года после установления диагноза значитель-

¹ Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.

² Ford E.S., Li C., Little R.R., Mokdad A.H. Trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 1. P. 102–104.

³ Khunti K., Wolden M., Larsen B. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс
«Сахарный диабет – пандемия XXI века»

но увеличивается риск инфаркта миокарда (67%), инсульта (51%), сердечной недостаточности (64%), комбинированных сердечно-сосудистых исходов (62%)⁴ за 5,3 года. Это подтверждает необходимость более ранней интенсификации лечения.

В настоящее время для терапии СД 2 типа применяется широкий спектр терапевтических опций. «Благодаря достижениям современной медицины мы получили возможность таргетным образом воздействовать на разные органы и системы. Например, можно специально проводить терапию в отношении недостаточности бета-клеток, гиперсекреции альфа-клеток, нарушения секреции инсулина, гипергликокемии», – прокомментировал Ю. Мейер.

Два года назад на фармацевтическом рынке появилась еще одна эффективная группа ПССП – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). Для изучения механизма действия ингибиторов НГЛТ-2 проведено экспериментальное исследование реабсорбции глюкозы у здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа. У вторых она оказалась значительно выше. Это приводит к персистированию хронической гипергликемии. Применение ингибиторов НГЛТ-2 позволяло существенно снизить или блокировать реабсорбцию глюкозы. Стало очевидным, что ренальная элиминация глюкозы – основной механизм действия препаратов данной группы⁵.

По словам профессора Ю. Мейера, помимо ренальной экскреции глюкозы ингибиторы НГЛТ-2 оказывают и другие клинические эффекты, в частности увеличивают инсулиноопосредованную утилизацию глюкозы периферическими тканями. Хроническая гипергликемия оказывает влияние на действие инсулина, что приводит к глюкокетозности. Снижение уровня глюкозы в крови улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину и, как следствие, утилизацию глюкозы⁶.

Хроническая гипергликемия ассоциируется с прогрессирующей дисфункцией бета-клеток. Установлено, что ингибиторы НГЛТ-2 значимо улучшают функцию последних⁷. Секреция инсулина увеличивается глюкозозависимым образом.

В настоящее время предложены разные схемы интенсификации монотерапии метформином, эффективность которых доказана многочисленными исследованиями.

Так, в английском исследовании реальной клинической практики (база данных UK CRRD) оценивалось изменение уровня HbA1c при инициации сахароснижающей терапии второй линии вследствие неэффективности метформина. Длительность наблюдения – два года.

Наименьшее снижение значений HbA1c отмечалось при переводе с метформина на инсулин, наибольшее – при добавле-

нии к метформину ингибитора НГЛТ-2.

Еще один важный момент. На фоне применения инсулина и препаратов сульфонилмочевины масса тела в среднем увеличивается на 2,4 и 4,0 кг соответственно. Использование комбинации ингибитора НГЛТ-2 и метформина способствовало снижению указанного показателя на 5,9 кг⁸.

Помимо положительного влияния на углеводный обмен большое значение придается способности сахароснижающих препаратов корректировать и другие нарушения, являющиеся факторами риска развития и прогрессирования СД 2 типа. Доказано, что ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) способны оказывать нефропротективное воздействие⁹. Их применение ассоциируется со снижением альбуминурии. Так, результаты post-hoc-анализа (166 больных с хронической болезнью почек третьей стадии ($\geq 3,4$ мг/ммоль)) свидетельствуют, что терапия дапаглифлозином в дозах 5 и 10 мг/сут по сравнению с применением плацебо приводит к значимому снижению экскреции альбумина – на 26,4 и 43,9% соответственно.

Предполагают, что ингибиторы НГЛТ-2 способны снижать активность симпатической нервной системы и увеличивать объем кетоновых тел. Увеличение концентрации кетонов может быть одним из механизмов, обеспечивающих высокую кардиопротекцию¹⁰.

⁴ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. ID 100.

⁵ DeFronzo R.A., Hompesch M., Kasichayanula S. et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 3169–3176.

⁶ Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G. et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. № 2. P. 509–514.

⁷ Merovci A., Mari A., Solis C. et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 5. P. 1927–1932.

⁸ Wilding J., Bailey C., Rigney U. et al. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up // *Prim. Care Diabetes.* 2017. Vol. 11. № 5. P. 437–444.

⁹ Fioretto P., Zamboni A., Rossato M. et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. Suppl. 2. P. S165–171.

¹⁰ Mudaliar S., Aljohi S., Henry R.R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 7. P. 1115–1122.

эндокринология



В 2016 г. опубликован метаанализ результатов 21 исследования фаз IIb и III по сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина¹¹. Он свидетельствует, что терапия дапаглифлозином снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти. Это подтверждают и данные реальной клинической практики¹². Смертность от всех сердечно-сосудистых причин на фоне применения дапаглифлозина сокращается как среди пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, так и среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

В 2017 г. на конгрессе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) были представлены результаты международного исследования CVD-REAL Nordic¹³. Его авторы проанализировали данные общенациональных регистров пациентов с СД 2 типа Дании, Норвегии и Швеции за 2012–2015 гг. В отличие от исследования EMPA-REG, включавшего пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в исследовании CVD-REAL Nordic только 25% пациентов страдали сердечно-сосудистыми патологиями и небольшой процент больных имели микрососудистые осложнения. Еще одно различие – в исследовании CVD-REAL Nordic в 90% случаев в качестве ингибитора НГЛТ-2 использовался

дапаглифлозин. На фоне такой терапии зафиксировано снижение частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности.

Дизайн исследования CVD-REAL Nordic предполагал сравнение сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Дапаглифлозин продемонстрировал преимущество перед ингибитором ДПП-4 по конечным точкам. Терапия дапаглифлозином способствовала снижению частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 40%, достижения комбинированной конечной точки MACE – на 30%, смертей от всех причин – на 20%.

Полученные данные стали основанием для пересмотра руководств по лечению СД 2 типа. В обновленных алгоритмах Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association Clinical Endocrinologists – AACE) и Американского колледжа эндокринологов (American College Endocrinology – ACE), опубликованных в 2018 г., указывается на необходимость дифференцировать пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний для получения оптимальной сахароснижающей терапии¹⁴.

Ингибиторы НГЛТ-2 рекомендуются в качестве первого ПССП в дополнение к метформину. Па-

циентам с $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ комбинированная сахароснижающая терапия должна назначаться как можно раньше – в течение трех месяцев при неэффективности монотерапии¹⁵.

Резюмируя сказанное, профессор Ю. Мейер сформулировал следующие выводы:

- достижение целей лечения СД 2 типа остается проблемой из-за многих факторов, включая клиническую инертность и отсутствие своевременной интенсификации терапии;
- отсроченное вмешательство имеет негативные последствия – увеличивается риск развития осложнений СД 2 типа;
- ингибиторы НГЛТ-2 оказывают положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему и почки;
- глюкозурия ассоциируется с вторичным улучшением секреции инсулина и чувствительности к инсулину;
- результаты клинических исследований подтверждают уменьшение риска сердечно-сосудистых событий (MACE, госпитализации по причине сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца) на фоне применения ингибиторов НГЛТ-2. Данное клиническое преимущество является класс-эффектом ингибиторов НГЛТ-2, включая дапаглифлозин;
- положительное действие ингибиторов НГЛТ-2 может быть обусловлено сочетанием диуретического, метаболического и гемодинамического эффектов.

¹¹ Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis // Cardiovasc. Diabetol. 2016. Vol. 15. ID 37.

¹² Toulis K.A., Willis B.H., Marshall T.J. et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the health improvement network database // Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102. № 5. P. 1719–1725.

¹³ Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 9. P. 709–717.

¹⁴ Frias J.P., Guja C., Hardy E. et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. № 12. P. 1004–1016.

¹⁵ Grunberger G., Handelsman Y., Bloomgarden Z.T. et al. AMERICAN Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2018 position statement on integration of insulin pumps and continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus // Endocr. Pract. 2018. Vol. 24. № 3. P. 302–308.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс
«Сахарный диабет – пандемия XXI века»

Пациент с уровнем HbA1c более 9%: терапевтические опции для достижения поставленных целей

Сахарный диабет 2 типа – постоянно прогрессирующее заболевание, характеризующееся серьезными рисками развития гипо- и гипергликемических состояний, повышением массы тела и дисфункцией бета-клеток. По мнению Татьяны Юльевны ДЕМИДОВОЙ, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», д.м.н., профессора, важно и то, что диабет ассоциируется с развитием множественных осложнений, которые приводят к высокой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов.

На протяжении долгого времени тактика сахароснижающей терапии предусматривала ступенчатый подход. Лечение начиналось с одного препарата, в дальнейшем переходили к двойной, тройной комбинации ПССП и инициации инсулинотерапии, которую с течением времени также приходилось интенсифицировать.

С появлением новой доказательной базы подходы к терапии претерпели изменение. В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, опубликованных в 2017 г., сделан акцент на персонализированном подходе к выбору целей лечения и сахароснижающих препаратов – в зависимости от доминирующей клинической проблемы. При этом подчеркивается важность раннего интенсивного старта и своевременной интенсификации лечения.

В отечественных стандартах чрезвычайно большое внимание уделя-

ется минимизации побочных эффектов терапии: приоритет должен отдаваться препаратам, характеризующимся минимальным риском развития гипогликемических состояний и увеличения массы тела. Подчеркивается значимость учета предпочтений, которые высказывает больной при выборе терапии, в частности в пользу инъекционных или таблетированных препаратов. Какую стартовую терапию следует назначать при исходном уровне HbA1c > 9,0%? Однозначно ли таким больным показана инсулинотерапия, или, учитывая новые данные о патогенезе СД и прогресс фармакотерапии, возможно применение других опций?

Согласно обновленным российским стандартам, у больных с HbA1c > 9,0% приоритетной по-прежнему считается инсулинотерапия (в том числе в комбинации с ПССП). Однако обозначен и альтернативный подход – использование комбинации двух или трех сахароснижающих препаратов в отсутствие симптомов декомпенсации¹⁶.

В алгоритмах ААСЕ и АСЕ (2018) отмечено, что при исходном уровне HbA1c > 7,5% лечение следует начинать с комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза¹⁷. Принимая во внимание требования к безопасности сахароснижающих препаратов в отношении гипогликемических состояний и увеличения массы тела, альтернативой инсулину у пациентов с высоким уровнем HbA1c можно считать ПССП, в частности комбинацию ингибитора НГЛТ-2 и метформина. Она эффективна в отношении динамики HbA1c. Так, стартовая терапия мет-



Профессор, д.м.н.
Т.Ю. Демидова

формином МВ в сочетании с ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином 10 мг у больных с исходным уровнем HbA1c > 9,1% через 24 недели приводила к его снижению на 2% по сравнению с монотерапией дапаглифлозином 10 мг (на 1,5%) и метформином МВ (на 1,4%) (рис. 1)^{18,19}. Кроме того, в группе дапаглифлозина в комбинации с метформином и группе дапаглифлозина отмечалось более значимое снижение массы тела по сравнению с группой метформина (рис. 2).

В группе комбинированной терапии масса тела снизилась на 3,3 кг (исходно 88,4 кг), в группе монотерапии дапаглифлозином – на 2,7 кг (исходно 88,5 кг), в группе метформина – на 1,4 кг (исходно 87,2 кг). Это имеет прогностически важное

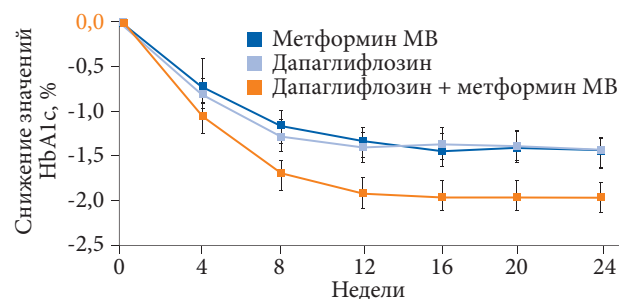


Рис. 1. Динамика уровня HbA1c при использовании разных схем терапии

¹⁶ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № S1. С. 1–112.

¹⁷ Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary // Endocr. Pract. 2018. Vol. 24. № 1. P. 91–120.

¹⁸ Henry R.R., Murray A.V., Herrera M. et al. Dapagliflozin, metformin-XR, or both together as initial therapy for T2DM // ADA. 2011. Abstract 307-OR.

¹⁹ Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.

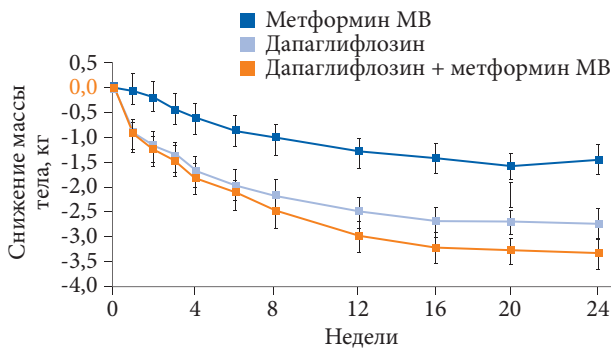


Рис. 2. Динамика массы тела при использовании разных схем терапии

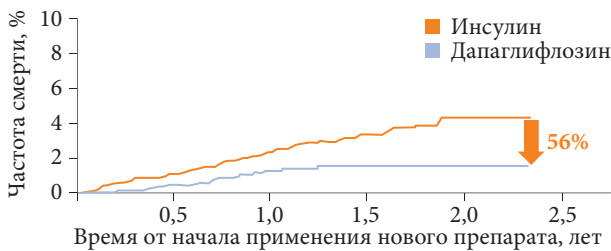


Рис. 3. Кумулятивная частота смерти от всех причин в группах дапаглифлозина и инсулина

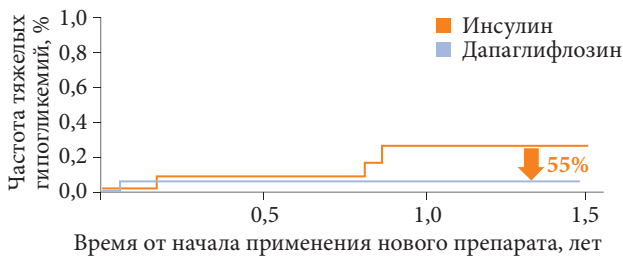


Рис. 4. Кумулятивная частота тяжелых гипогликемий в группах дапаглифлозина и инсулина

значение и в отношении интенсификации лечения, и в отношении глобального сосудистого прогноза.

Далее профессор Т.Ю. Демидова рассмотрела возможности коррекции терапии с помощью дапаглифлозина у больных СД 2 типа, длительно получавших медикаментозное лечение и нуждавшихся в его интенсификации. В одном из исследований DURATION больным с декомпенсированным диабетом (HbA1c от 8 до 12%) к стартовой

терапии метформином добавили дапаглифлозин и эксенатид или их комбинацию (одна инъекция в неделю)¹⁴.

Наибольшего уменьшения уровня HbA1c удалось достичь у пациентов с исходным HbA1c $\geq 9,3\%$ при применении комбинации «дапаглифлозин + эксенатид» – $-2,0\%$ на 28-й неделе лечения против $-1,4\%$ на дапаглифлозине и $-1,6\%$ на эксенатиде. У этих пациентов также отмечалось уменьшение массы тела и более значимое снижение систолического артериального давления (САД) – $-4,2$ против $-1,8$ и $-1,3$ мм рт. ст. соответственно.

Кроме того, по словам профессора Т.Ю. Демидовой, вводя в схему лечения инсулин, не всегда можно рассчитывать на радикальное улучшение показателей HbA1c.

Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что добавление базального инсулина к ПССП способствует снижению уровня HbA1c лишь на $1,3\%$. Только порядка 30% пациентов, начавших его применение, достигали цели терапии – HbA1c $< 7,0\%$ ²⁰. Не следует также забывать, что инсулинотерапия требует обучения пациентов технике введения инъекций и ассоциируется с серьезными побочными эффектами, которые также влияют на глобальный прогноз²¹.

Поэтому, как было сказано ранее, более оптимальным подходом к лечению пациентов с декомпенсированным СД 2 типа (HbA1c $> 9,0\%$) может стать добавление инновационной опции – либо ингибиторов НГЛТ-2, либо агонистов рецепторов ГПП-1, либо ингибиторов ДПП-4. Это также позволит отсрочить назначение инсулина. Доказательством тому служат результаты анализа данных шведских регистров. В исследование были включены пациенты, которые впервые начали получать лечение инновацион-

ными ПССП или инсулином в период с 1 июля 2013 г. по 31 декабря 2014 г. Конечные точки: смерть от всех причин, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смерть), тяжелая гипогликемия, потребовавшая госпитализации или приведшая к коме. По указанным показателям продемонстрировано преимущество инновационной терапии ингибиторами НГЛТ-2 (дапаглифлозином) и ДПП-4 по сравнению с инсулинотерапией²². Кумулятивная частота смерти от всех причин в группе инновационной терапии (дапаглифлозин, ингибиторы ДПП-4) была на 44% ниже, чем в группе инсулинотерапии.

Анализ данных по каждой группе в отдельности показал, что разница по кумулятивной частоте смерти между получавшими дапаглифлозин и инсулин составила 56% (рис. 3).

Различия касались и частоты сердечно-сосудистых событий. В группе дапаглифлозина таковая была на 49% ниже, чем в группе инсулина. Известно, что инсулинотерапия ассоциируется с высоким риском развития гипогликемических состояний. Частота тяжелых гипогликемий на фоне терапии дапаглифлозином была на 55% ниже, чем на фоне инсулинотерапии (рис. 4).

«Вопрос о том, как лечить пациентов с уровнем HbA1c $> 9,0\%$, поставлен весьма своевременно. На сегодняшний день получены весомые факты, демонстрирующие перспективную альтернативу инсулинотерапии в виде ингибиторов НГЛТ-2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4», – подчеркнула профессор Т.Ю. Демидова в заключение.

²⁰ Dalal M.R., Grabner M., Bonine N. et al. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016. Vol. 121. P. 17–26.

²¹ Practical Insulin. A Handbook for Prescribing Providers. ADA, 2011. P. 1–45.

²² Nyström T., Bodegard J., Nathanson D. et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 6. P. 831–841.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс
«Сахарный диабет – пандемия XXI века»

Кардио- и нефропротективные свойства ингибиторов НГЛТ-2

Как отметила Жанна Давидовна КОБАЛАВА, заведующая кафедрой внутренних болезней и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института Российского университета дружбы народов, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, наличие СД 2 типа автоматически переводит пациента в группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска²³. Для отнесения больного к группе очень высокого риска СД недостаточно, должен быть поражен один из органов-мишеней (почки, протеинурия) или присутствовать один из факторов риска – курение, артериальная гипертензия, дислипидемия. В 2017 г. в рекомендациях ААСЕ/АСЕ по ведению больных СД 2 типа указана еще одна категория сердечно-сосудистого риска – экстремальный риск. Экстремальный риск означает, что у пациентов с СД уже диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек третьей или четвертой стадии. Вероятность первого фатального сердечно-сосудистого события у пациентов с СД из группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска составляет 30–50%²³. Европейский подход к определению категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД под-

держан и российскими экспертами. Он позволяет быстро определить прогноз и обязывает врачей всех специальностей, сталкивающихся в своей практике с такими пациентами, осуществлять интенсивную терапию до достижения жестких целей с применением современных препаратов. В то же время данный подход не лишен недостатков. Так, указывается на механистичность метода, объединение пациентов с сердечно-сосудистыми событиями и без таковых в одну группу, необратимость категории «очень высокий риск», невозможность использования альтернативной категории, более понятной и врачам, и пациентам, иначе определяет сердечно-сосудистый риск (не учитывается возраст сердечно-сосудистой системы). Как правило, у большинства больных СД имеются те или иные факторы риска. Артериальная гипертензия и дислипидемия отмечаются практически в 80% случаев. В норвежском исследовании HUNT проанализированы структура факторов риска и наличие осложнений у лиц с впервые выявленным СД 2 типа за 20-летний период. Авторы исследования установили, что за 20 лет изменился профиль пациентов с впервые выявленным СД. Средний возраст больных в среднем уменьшился на семь лет, индекс массы тела увеличился на 3,8 кг/м², окружность



Профессор, д.м.н.
Ж.Д. Кобалава

талии – на 5 см, САД – на 10 мм рт. ст. Существенно возросла доля всех основных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, курение, недостаточная физическая активность. Как следствие, в два раза повысилась частота развития коронарных патологий, в три раза – инсультов, в 2,6 раза – хронической сердечной недостаточности²⁴. 81% пациентов не достигают комбинированной цели лечения²⁵. В 2017 г. цели лечения СД ужесточились. Новые целевые значения артериального давления, которые, однако, не поддержали эксперты ADA, составляют 130/80 мм рт. ст., уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском должен быть менее 1,43 ммоль/л, с очень высоким риском – менее 1,5 ммоль/л^{26–28}. По мнению кардиологов, сердечно-сосудистые заболевания

²³ Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

²⁴ Dale A.C., Midthjell K., Nilsen T.I. et al. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20-year follow-up of the HUNT Study in Norway // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. № 11. P. 1372–1377.

²⁵ Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H. et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 8. P. 2271–2279.

²⁶ Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. S0735–1097. № 17. P. 41519–41521.

²⁷ Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.

²⁸ Диагностика и коррекция нарушения углеводного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 2017 // noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza.



встречаются у 50% больных СД, по мнению эндокринологов – у 15%. «Однако следует помнить, что СД – великий хамелеон, который скрывает клиническую картину сердечно-сосудистых заболеваний. Поражение сердечно-сосудистой системы при диабете всегда раннее, ускоренное, множественное и бессимптомное», – пояснила Ж.Д. Кобалава. Не случайно в рамках новой концепции диабет рассматривается как состояние преждевременного, ускоренного старения сердечно-сосудистой системы.

Далее профессор Ж.Д. Кобалава кратко перечислила основные новации XXI в. в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и СД: оценка сердечной недостаточности как главной причины сердечно-сосудистой смерти у пациентов с диабетом, снижение роли аспирина при лечении больных СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний, повышение значимости статинов, несмотря на их классовое дозозависимое диабетогенное действие, концепция хронической болезни почек, кардиоренальных синдромов и их сопоставимую прогностическую значимость для сердечно-сосудистых и почечных исходов, повторный пересмотр целевых уровней артериального давления и липопротеинов низкой плотности при диабете и хронической болезни почек, требование Управления по санитарному надзору за качеством

пищевых продуктов и медикаментов и Европейского медицинского агентства о подтверждении сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов, начало эры безопасных и кардиопротективных сахароснижающих препаратов.

Анализ динамики развития осложнений сахарного диабета 2 типа с 1990 по 2010 г. свидетельствует о снижении частоты инфарктов миокарда, инсультов, ампутаций, хронической болезни почек и повышение частоты развития сердечной недостаточности²⁹. Однако снижение было менее выражено при оценке распространенности осложнений у пациентов с диабетом и без него, стандартизированных по возрасту³⁰. Показатели сердечно-сосудистой госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет, все еще остаются высокими³¹.

По словам профессора Ж.Д. Кобалавы, хроническую болезнь почек и кардиоренальный синдром следует рассматривать как еще две неинфекционные эпидемии XXI в. Один из трех пациентов с СД и один из пяти пациентов с артериальной гипертензией страдают хронической болезнью почек. «Ингибиторы НГЛТ-2 реализуют свои кардиопротективные эффекты по кардиоренальной оси», – уточнила выступающая.

СД связан с дисфункцией сердца и почек вторичным кардиоренальным синдромом пятого типа. Это означает, что первичное событие

(СД) является системным и приводит к одновременному поражению сердечно-сосудистой системы и почек³².

Установлено, что диабет в два – пять раз повышает риск развития хронической сердечной недостаточности, при сочетании этих двух патологий драматически повышаются показатели смертности – на 60–80%³³. Сердечная недостаточность считается вторым по частоте осложнением после инфаркта миокарда, при этом частота госпитализаций по ее поводу превышает частоту таковых по причине инфаркта миокарда и инсульта^{34,35}.

В настоящее время выделяют три типа сердечной недостаточности³⁶:

- ✓ с низкой фракцией выброса левого желудочка – менее 40%;
- ✓ со средней фракцией выброса левого желудочка – от 40 до 49%;
- ✓ с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – более 50%.

У пациентов с СД доминирует диабетический фенотип сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Новая концепция развития сердечной недостаточности заключается в том, что патология является не следствием диастолической дисфункции, а системным заболеванием, характеризующимся воспалением, микрососудистой дисфункцией с неблагоприятными последствиями для многих органов, прежде всего почек.

²⁹ Gregg E.W., Li Y., Wang J. et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010 // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 16. P. 1514–1523.

³⁰ Gregg E.W. The changing tides of the type 2 diabetes epidemic-smooth sailing or troubled waters ahead? Kelly west award lecture 2016 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 10. P. 1289–1297.

³¹ Gregg E.W., Sattar N., Ali M.K. The changing face of diabetes complications // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. № 6. P. 537–547.

³² Ronco C., Haapio M., House A.A. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 19. P. 1527–1539.

³³ MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 11. P. 1377–1385.

³⁴ Look AHEAD Research Group, Wing R.R., Bolin P. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 2. P. 145–154.

³⁵ Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 23. P. 2204–2213.

³⁶ Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 27. P. 2129–2200.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

В настоящее время терапии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса с доказанной эффективностью в отношении улучшения прогноза не существует. Поэтому следует сосредоточиться на классах препаратов, влияющих на метаболизм и снижающих воспаление³⁷.

До 2015 г. рассматривались две парадигмы снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД: глюкоцентрический подход предусматривал снижение риска микрососудистых осложнений, васкулоцентрический – снижение риска макрососудистых осложнений. Однако стало понятно, что лекарство может выиграть битву за контроль гликемии, но проиграть в войне против СД и сердечно-сосудистых заболеваний^{38–41}.

Новые ПССП, представителями которых являются ингибиторы НГЛТ-2, впервые позволили сформировать новую парадигму управления кардиоренометаболическим риском. С их помощью можно реализовать концепцию тотальной защиты.

Применение ингибиторов НГЛТ-2 ассоциируется не только с успешным контролем гликемии, но и стабилизацией массы тела и уровня артериального давления.

Для оценки влияния ингибиторов НГЛТ-2 на риск развития сер-

дечно-сосудистых осложнений было инициировано несколько многоцентровых клинических исследований.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME⁴² за относительно краткий период наблюдения достигнута 100%-ная вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями при лечении эмпаглифлозином. Результаты исследования CANVAS⁴³ с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (66%) и без таковых (34%) продемонстрировали возможность профилактики сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии канаглифлозином, хотя само исследование было признано методологически несовершенным. В 2012 г. стартовало многоцентровое проспективное рандомизированное исследование DECLARE-TIMI 58, в ходе которого оценивалось влияние терапии дапаглифлозином на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа⁴⁴. Это самое крупное исследование – в него включены 17 160 пациентов как с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 6971), так и в отсутствие таковых, но с множественными факторами риска (n = 10 189).

Публикация результатов исследования ожидается в 2019 г. Предварительные данные весьма обнадеживающие.

Существует несколько теорий, объясняющих кардиопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2: диуретическая, гемодинамическая, энергетическая, теория метаболической перестройки и управления митохондриальным биогенезом⁴⁵. Однако, по мнению профессора Ж.Д. Кобалавы, чтобы понять действие ингибиторов НГЛТ-2, нужны механистические исследования.

DaraMech – серия исследований, которые расширяют понимание механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых и почечных эффектов дапаглифлозина. В исследованиях PRESERVED-HF и DEFINE-HF изучаются эффекты дапаглифлозина 10 мг/сут на биомаркеры сердечной недостаточности, симптомы, состояние здоровья и качество жизни больных СД 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. В исследовании DAPASALT – нейроуретические эффекты дапаглифлозина 10 мг/сут у больных СД 2 типа с сохраненной или сниженной функцией почек и у пациентов без диабета с нарушением функции почек. Механизмы кардиопротективных эффектов дапаглифлозина заключаются⁴⁶:

³⁷ Lindman B.R. The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype: is it real and is it worth targeting therapeutically? // *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 8. P. 736–740.

³⁸ Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9590. P. 829–840.

³⁹ Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 11. P. 2068–2074.

⁴⁰ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.

⁴¹ Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M. et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 6. P. 1721–1728.

⁴² Suissa S. Mortality reduction in EMPA-REG OUTCOME trial: beyond the antidiabetes effect // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 2. P. 219–223.

⁴³ Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. № 2. P. 217–223.

⁴⁴ Raz I., Mosenson O., Bonaca M.P. et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. [Epub ahead of print].

⁴⁵ Vettor R., Inzucchi S.E., Fioretti P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. № 3. P. 395–398.

⁴⁶ Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. № 5. P. 751–759.

эндокринология

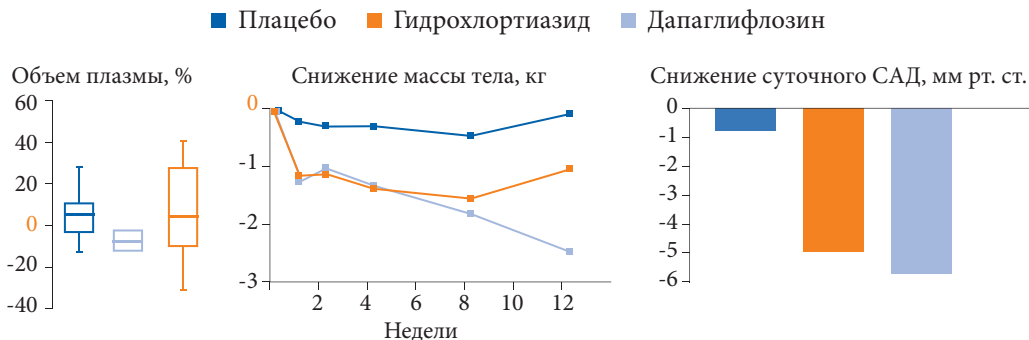


Рис. 5. Осмотический диурез и натрийурез на фоне терапии дапаглифлозином и гидрохлортиазидом

- в последовательном снижении массы тела, артериального давления и альбуминурии, независимо от расчетной скорости клубочковой фильтрации;
- суточном клиническом снижении центрального систолического и диастолического артериального давления;
- замедлении ремоделирования стенок сосудов, улучшении капиллярного кровотока;
- снижении секреции провоспалительных цитокинов;
- улучшении дифференциации клеток эпикардиальной жировой ткани;
- улучшении функции эндотелия, снижении экспрессии адгезивных молекул, инфильтрации сосудистой стенки макрофагами;
- замедлении прогрессирования фиброза сердца, почек и печени вследствие снижения воспаления и окислительного стресса.

Почки играют важную роль в поддержании гипергликемии и обратного всасывания натрия – на фоне гипергликемии его всасывается в три раза больше. Предполагают, что нефропротективное действие ингибиторов НГЛТ-2 основано на внутривисцеральных эффектах, которые подразделяются на канальцевые (снижение гипертрофии, гиперплазии, локального

воспаления) и клубочковые (снижение гиперфильтрации, клубочковой гипертензии, альбуминурии)⁴⁷. Нефропротективные возможности дапаглифлозина подтверждены в ряде исследований. Установлено, что терапия дапаглифлозином не только увеличивает экскрецию соли с мочой, но и уменьшает содержание натрия в коже через шесть недель. Дапаглифлозин по сравнению с гидрохлортиазидом более эффективно снижает объем плазмы, более значительно – суточное САД и по мере продолжения лечения – массу тела (рис. 5)⁴⁸.

Заключение

Согласно современным рекомендациям при назначении лечения пациентам с СД 2 типа следует стремиться к эффективному и безопасному достижению контроля гликемии, в том числе в отношении сердечно-сосудистых рисков. В идеале оно должно оказывать положительное макро- и микрососудистое воздействие. Результаты исследований и опыт клинического применения дапаглифлозина свидетельствуют

Проксимальные канальцы являются точкой приложения действия препарата в нефроне. Важно также, что при среднем мочегонном эффекте на фоне терапии дапаглифлозином и другими ингибиторами НГЛТ-2 снижается уровень мочевой кислоты, однако уровень электролитов крови (калий, натрий) не изменяется. При этом увеличивается гематокрит и, как следствие, повышается доставка кислорода и энергии. Особенно стоит отметить, что влияние дапаглифлозина на альбуминурию не зависит от степени снижения HbA1c и САД⁴⁹. Завершая выступление, профессор Ж.Д. Кобалава констатировала: «Новая эра управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД 2 типа предполагает новые подходы к лечению. В 2016 г. в национальных и международных кардиологических руководствах по ведению пациентов с СД 2 типа указывается на необходимость раннего назначения ингибиторов НГЛТ-2 для предотвращения или замедления развития сердечной недостаточности и увеличения продолжительности жизни больных».

об эффективности и безопасности использования препарата у больных СД 2 типа. Помимо сахароснижающего действия дапаглифлозин (Форсига) способствует устойчивому снижению массы тела, артериального давления и альбуминурии, что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат может назначаться как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии. ☺

⁴⁷ Škrtić M., Cherny D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.

⁴⁸ Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L. et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 9. P. 853–862.

⁴⁹ Lambers Heerspink H.J., Johnsson E., Gause-Nilsson I. et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 6. P. 590–597.

Ежегодно проводится
в рамках форума
«Медицинская диагностика»



XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ

РАДИОЛОГИЯ-2018

22-24 МАЯ, 2018

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»,
3-й павильон, 4-й этаж, зал № 20



По вопросам
участия в научной программе:
оргокомитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология-2018»,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,
Минздрава России
(Сеченовский университет),
кафедра лучевой диагностики и терапии,
г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
Тел.: +7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07
E-mail: radiolog@inbox.ru

**Заявки на доклады принимаются
до 15 декабря 2017 г.**



Конгресс-оператор — ООО «МЕДИ Экспо»
Тел. +7 (495) 721-88-66

Дорогие коллеги!

Выражаю уверенность, что XII Всероссийский национальный конгресс укрепит взаимопонимание и окажет серьезное стимулирующее воздействие на формирование рациональных алгоритмов обследования и лечения пациентов, позволит ознакомиться с передовыми разработками отечественных и зарубежных специалистов в области радиологии и традиционно предоставит возможность обсудить подходы и приоритеты в решении стоящих перед нами задач. Выбранный мультидисциплинарный формат позволит сконцентрироваться на формировании новых направлений и концепций развития лучевой диагностики, радиотерапии и ядерной медицины в Российской Федерации. Надеюсь на ваше сотрудничество и активное участие в работе конгресса.

До встречи!

С наилучшими пожеланиями,
Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
президент конгресса «Радиология-2018»



Реклама

СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

Расширенный ранний регистрационный взнос (до 20.12.17)	4550 ₺
Промежуточный регистрационный взнос (с 21.12.17 по 21.02.18)	3500 ₺
Расширенный промежуточный регистрационный взнос (с 21.12.17 по 21.02.18)	6050 ₺
Поздний регистрационный взнос (с 22.02.18 по 10.05.18)	4500 ₺
Расширенный поздний регистрационный взнос (с 22.02.18 по 10.05.18)	7050 ₺
Регистрационный взнос при оплате на месте	5000 ₺
Однодневное участие (без портфеля участника, без сертификата)	2000 ₺
Аспиранты, ординаторы и интерны (без портфеля участника, с сертификатом без кредитов НМО)*	500 ₺
Рентгенолаборант (при предъявлении сертификата по рентгенологии либо справки из администрации медицинского учреждения, подтверждающей работу в рентгеновском кабинете МРТ)*	500 ₺
Председатели секций, первые докладчики	бесплатно
Студенты медицинских университетов (при предъявлении удостоверения, без портфеля участника, без сертификата)*	бесплатно

ОРГАНИЗАТОРЫ



Узнать более подробную информацию о предстоящем конгрессе, зарегистрироваться, загрузить тезисы и постерные доклады можно на сайтах www.mediexpo.ru, www.radiology-congress.ru

* Льготы аспирантам, ординаторам, интернам, студентам и рентгенолаборантам действуют при предъявлении соответствующего документа (студенческого, аспирантского удостоверения или справки).

В расширенный регистрационный взнос входит обед.



Сахарный диабет 2 типа: спорные вопросы клинической практики в дебатах экспертов

В рамках VIII Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием 3 марта 2018 г. состоялся симпозиум при поддержке компании MSD. Как отметила в приветственном слове председатель симпозиума, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», академик Российской академии наук Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, в Российской Федерации сохраняется актуальность проблемы недостаточного контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Поэтому поиск возможностей улучшения тактики ведения таких больных остается одной из наиболее важных задач современной диабетологии.

Формат симпозиума (дебаты) должен был способствовать получению практикующими врачами более обширного представления о мировых тенденциях в терапии СД 2 типа и ситуации в реальной клинической практике. Эксперты-диабетологи поочередно обосновывали противоположные точки зрения на одну и ту же проблему. Один эксперт выступал с позиции новатора, второй – консерватора. В рамках симпозиума обсуждались вопросы подхода к ведению больных СД 2 типа – использование патогенетической терапии или лечения «до цели», а также интенсификации терапии – всегда ли оправданна стратегия «чем раньше, тем лучше»?

Патогенетическая терапия СД 2 типа или лечим «до цели»?



Профессор, д.м.н.
А.С. Аметов

Точка зрения новатора

Российская академия непрерывного профессионального образования», заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, лечение «до цели» означает достижение динамического равновесия, максимальное приближение к физиологическим условиям.

Контроль гомеостаза глюкозы представляет собой сложную, многофакторную и многоуровневую систему. Она практически исключает возможность колебаний гликемии.

Трудно представить, насколько сложна система регулирования 1 млн островковых клеток, функция которых – достижение гликемического контроля и в конечном итоге обеспечение органов и тканей важным энергетическим субстратом, в первую очередь в ответ на системный запрос энергии головным мозгом.

Перенос глюкозы через плазматическую мембрану клеток осуществляется глюкозными транспортерами. Следующая по значимости роль отводится лептину, который осуществляет информационную связь, но не в отношении глюкозы, а в отношении второго главного энергетического субстрата – жира. Далее подключаются глюкокортикоиды и минералокортикостероиды.

В ответ на ожирение развивается инсулинорезистентность, для ее преодоления увеличивается масса функционирующих бета-клеток за счет регенерации, неогенеза и гипертрофии. Принципиально важно, что это тоже управляемые процессы. С течением времени масса бета-клеток уменьшается вследствие апоптоза и некроза и нарастает их дисфункция. Последняя является следствием

Сателлитный симпозиум компании MSD

совокупности факторов, прежде всего глюкозотоксичности и липотоксичности.

Избыточное количество жира в клетке опасно – длительно сохраняется положительный запас энергии. На фоне ожирения повышается уровень свободных жирных кислот, которые участвуют в развитии окислительного стресса. Не вызывает сомнений и роль генетического фактора, запускающего нарушение системы множественного равновесия. Однако генетическая предрасположенность означает только вероятность истощения и повреждения бета-клеток. Необходимо также наличие внешних факторов – факторов-пертурбантов: особенности диеты во время беременности, внутриутробное артериальное лигирование, ожирение у матери, старение организма, сочетанные заболевания.

«Инсулинорезистентность, иммунная дисрегуляция, хроническое вялотекущее воспаление, ожирение, гипергликемия, глюкозотоксичность и липотоксичность, избыток внутриклеточного топлива создают условия для возникновения порочного круга, как следствие, ускоряется и углубляется системный дисбаланс, повреждение генетически восприимчивых клеток», – подчеркнул выступающий.

Роль эпигенетических факторов (сверх, в дополнение к генетическим) заключается в установке и снятии метаболической памяти. Эпигенетические модификации являются неотъемлемой частью процесса включения или выключения гипертрофии, пролиферации, ремоделирования и апоптоза бета-клеток¹. Их влияние может сохраняться в течение длительного

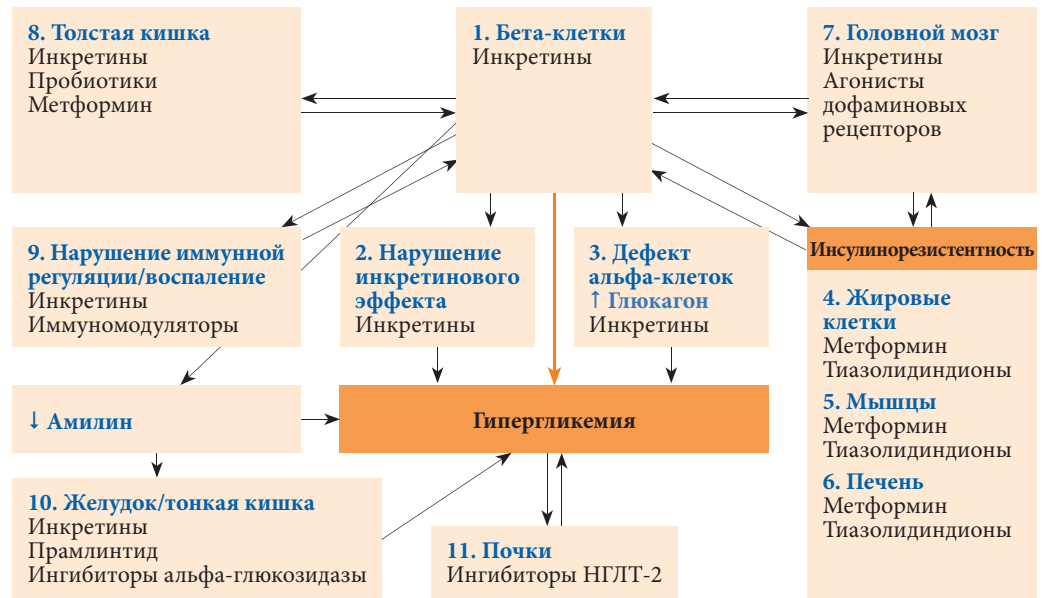


Рис. 1. Основные звенья патогенеза СД и терапевтические опции, воздействующие на них

времени после восстановления гликемического контроля. В ряде случаев эпигенетические изменения могут быть необратимыми. Более 250 эпигенетически регулируемых генов, участвующих в метаболизме глюкозы и адаптивной выживаемости, были идентифицированы в поджелудочной железе с помощью методики профилирования метилирования ДНК².

Однако недавно получены обнадеживающие данные: гипергликемия может не убивать бета-клетки, а делать их молчаливыми³.

Бета-ориентированная модель патогенеза СД 2 типа включает 11 звеньев⁴, прежде всего это нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина, уменьшение их массы, снижение инкретинового эффекта, дефект альфа-клеток, развитие гипергликемии, инсу-

линорезистентность. Инсулинорезистентность жировых клеток проявляется повышением липолиза, мышечных клеток – снижением периферической утилизации глюкозы, клеток печени – повышением продукции глюкозы. Необходимо отметить, что СД 2 типа и его осложнения имеют общую этиопатологию.

Универсальной терапевтической опцией являются препараты, влияющие на инкретины (рис. 1). Они воздействуют на большинство звеньев патогенеза СД 2 типа.

Инкретиновые гормоны – глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) – секретируются энтероэндокринными клетками и усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина в ответ на прием пищи⁵. Это служит обоснованием инк-

¹ Pasquier J., Hoarau-Véchet J., Fakhro K. et al. Epigenetics and cardiovascular disease in diabetes // Curr. Diab. Rep. 2015. Vol. 15. № 12. ID 108.

² Volkmar M., Dedeurwaerder S., Cunha D.A. et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients // EMBO J. 2012. Vol. 31. № 6. P. 1405–1426.

³ www.prnewswire.com/news-releases/domenico-accili-md-receives-american-diabetes-associations-2017-banting-medal-for-scientific-achievement-300451502.html.

⁴ Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications // Trends Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 28. № 9. P. 645–655.

⁵ Poitout V. Lipotoxicity impairs incretin signalling // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 2. P. 231–233.



Рис. 2. Механизмы, определяющие инкретиновый эффект

ретиннаправленной терапии СД 2 типа (рис. 2)⁶.

Инсулинотропный эффект инкретинов у пациентов с СД 2 типа снижен, в частности из-за уменьшения экспрессии инкретиновых рецепторов вследствие глюкозотоксичности. Необходимо отметить, что данный феномен наблюдается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

Препараты, обладающие инкретиновой активностью, подразделяются на две группы: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и агонисты рецепторов ГПП-1.

Механизм действия ингибиторов ДПП-4 направлен на предотвращение распада ГПП-1, что позволяет восстановить его физиологические концентрации и физиологические концентрации других пептидов.

Влияние ингибиторов ДПП-4 на секрецию инсулина и глюкагона носит глюкозозависимый характер. Препараты способствуют регенерации бета-клеток.

Ингибиторы ДПП-4 также оказывают негликемические эффекты, в частности положительно влияют

на жировой обмен у больных с СД 2 типа и избыточной массой тела. Это продемонстрировано в исследовании Д.Г. Гусенбековой и соавт., выполненном на кафедре эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования⁷. В исследовании были включены пациенты с СД 2 типа, избыточной массой тела, нарушением липидного обмена, которые не достигали целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) на монотерапии метформин и диете.

В группе пациентов, получавших комбинированную терапию «ситаглиптин + метформин», по результатам магнитно-резонансной томографии, площадь висцерального жира через шесть месяцев снизилась на 20,62 см² (-7,5%), подкожного – на 4,51 см² (-1,69%).

Улучшение жирового обмена способствовало снижению уровня лептина на 7,37 нг/мл (-30,4%), увеличению уровня адипонектина на 1,95 мкг/мл (+27%).

Продemonстрирована также способность комбинации ситаглиптина

с метформинном улучшать функцию бета-клеток поджелудочной железы. Увеличились уровень С-пептида – на 55,8%, индекс НОМА-В – на 33,06%, индекс НОМА-IR снизился на 32%.

Далее профессор А.С. Аметов представил клинический случай, демонстрирующий эффективность комбинированной терапии ситаглиптином (препарат Янувия) и метформинном.

Пациентка К., 65 лет. Длительность СД 2 типа – девять лет. Больная получала лечение метформинном в дозе 1000 мг два раза в день. На фоне проводимой терапии уровень HbA1c – 8,9%, глюкозы плазмы натощак – 8,27 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 8,8 ммоль/л, масса тела – 77,5 кг, окружность талии – 79 см, общая антиоксидантная активность плазмы – 1,91 ммоль/л.

Результаты непрерывного мониторинга глюкозы в течение 72 часов свидетельствовали о том, что 60% времени пациентка находилась в состоянии гипергликемии.

Схема лечения была изменена. К терапии метформинном (аналогичный режим применения) добавлен ситаглиптин (Янувия) в дозе 100 мг один раз в сутки.

Вследствие интенсификации лечения удалось добиться изменения структуры гликемического профиля в сторону динамического равновесия. Проведенное через месяц от начала терапии мониторинг глюкозы показал, что 88% времени пациентка находилась в состоянии нормогликемии.

Далее профессор А.С. Аметов представил участникам симпозиума новый препарат Янумет Лонг – фиксированную комбинацию метформина МВ 1000 мг и ситаглиптина 50 мг. Строение таблетки Янумет Лонг обеспечивает немедленное высвобождение ситаглиптина и постепенное, контролируемое высвобождение мет-

⁶ Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 3. P. 203–216.

⁷ 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.



Сателлитный симпозиум компании MSD

формина в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Биоэквивалентность фиксированной комбинации «метформин МВ + ситаглиптин» (препарат Янумет Лонг) оценивалась в исследовании с участием здоровых добровольцев (n = 88) (рис. 3).

Результаты исследования свидетельствуют, что препарат Янумет Лонг (метформин МВ и ситаглиптин) в дозах 500/50 и 1000/50 мг биоэквивалентен комбинации метформина МВ и ситаглиптина (Янувия) в соответствующих дозах. Была также продемонстрирована биоэквивалентность двух таблеток Янумет Лонг 500/50 мг и одной таблетки Янумет Лонг 1000/100 мг.

Высокая сахароснижающая эффективность стартовой терапии фиксированной комбинацией «метформин + ситаглиптин» (Янумет) (1000/50 мг два раза в день) по сравнению с монотерапией метформином (1000 мг два раза в день) доказана в ряде исследований. Преимущество комбинированной терапии перед монотерапией метформином было продемонстрировано у пациентов с разным уровнем HbA1c – от < 8 до ≥ 11%. К 18-й неделе наблюдения зафиксировано максимальное снижение уровня HbA1c – на 3,6%⁸⁻¹⁰.

Бесспорно, терапия СД 2 типа должна быть направлена на преодоление известных патогенетических нарушений. Она должна быть начата как можно раньше, чтобы предотвратить прогрессирование повреждения бета-клеток. Но какой она должна быть – патогенетически обоснованной или лечением «до цели»?

В обоснование ответа профессор А.С. Аметов представил вниманию аудитории два примера из клинической практики.

Клинический случай 1. Пациент Г., 65 лет. Страдает СД 2 типа около десяти лет. Получает три препарата –

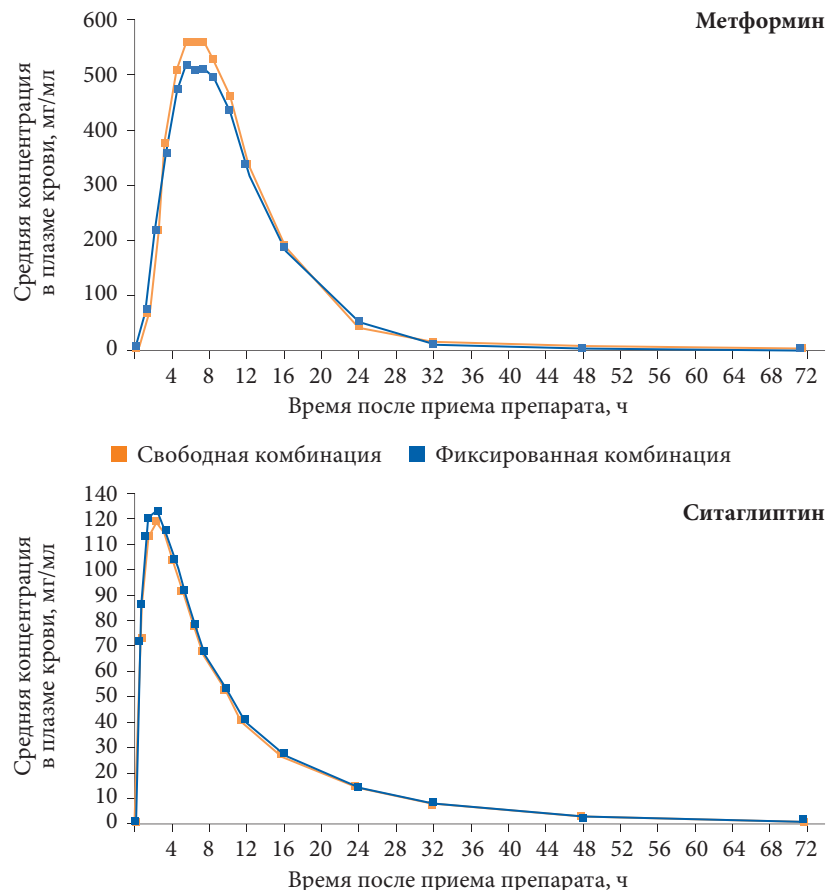


Рис. 3. Биоэквивалентность фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина МВ (препарат Янумет Лонг) и их свободной комбинации

метформин, производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибитор ДПП-4 в адекватных дозах и адекватное время.

При проведении суточного мониторинга глюкозы большую часть времени фиксировалась выраженная гипергликемия.

Пациенту непонятен термин «управление гликемией», он не соглашается на интенсификацию терапии и не готов соблюдать рекомендации врача в отношении рационального питания. **Клинический случай 2.** Пациентка Ж., 58 лет. Длительность СД 2 типа – около десяти лет. Имеет высокую сте-

пень мотивации к управлению гликемией. Больная получает ингибитор ДПП-4, метформин на ночь, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2).

Данные непрерывного суточного мониторинга глюкозы свидетельствуют о реальном управлении СД с максимальным достижением физиологических параметров.

«Если пациент является полноправным участником нашей команды, то приверженность лечению – ключевой фактор для эффективного управления СД 2 типа», – констатировал профессор А.С. Аметов.

⁸ Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.

⁹ Engel S.S., Seck T.L., Golm G.T. et al. Assessment of AAACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin // Endocr. Pract. 2013. Vol. 19. № 5. P. 751–757.

¹⁰ Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 1481–1488.

Эндокринология



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

По мнению Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», д.м.н., профессора, на сегодняшний день лечение «до цели» (treat to target) является основополагающей задачей терапии СД 2 типа, поскольку само стремление к цели наполовину предопределяет успех ее достижения. Лечение пациентов с СД направлено на увеличение продолжительности жизни, повышение ее качества, предупреждение развития и прогрессирования осложнений¹¹. Концепция лечения «до цели» применяется во всех сравнительных исследованиях эффективности и безопасности препаратов инсулина. Как показывают их результаты, цели лечения удается достичь более чем 50% пациентов вне зависимости от назначенного инсулина. Однако в реальной клинической практике менее 20% больных

Точка зрения консерватора

достигают целевых значений гликемии на фоне инсулинотерапии. Результаты ключевых исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT расширили представление об эволюции, последствиях СД 2 типа и внесли серьезный вклад в решение проблемы контроля гликемии^{12, 13}. Во всех перечисленных исследованиях изначально были определены цели по достижению непрерывного гликемического контроля. Во всех из них, за исключением исследования ACCORD, это позволяло в долгосрочной перспективе снизить смертность. В исследовании ACCORD риск летального исхода оказался более высоким у тех пациентов, у которых уровень HbA1c не снижался после начала интенсивной терапии или сохранялся на уровне > 7,5%¹⁴. Низкий уровень HbA1c не ассоциировался с увеличением смертности. Оценивалось также влияние гипогликемии на сердечно-сосудистые исходы и смертность. Было показано, что эпизоды тяжелой гипогликемии повышают риск летального исхода, но в группе интенсивной терапии он был наиболее низким¹⁵. В исследовании Steno продемонстрировано преимущество раннего начала интенсивной многокомпонентной терапии перед стандартной терапией в отношении значительного уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий и риска смерти¹⁶. В работе S. Stark Casagrande и соавт. сравнивались эффективность и безопасность интенсивной

и стандартной терапии в достижении гликемического контроля, нормализации уровня липидов и артериального давления у 120 больных СД 2 типа. Основная задача исследования состояла в том, чтобы добиться многофакторного управления диабетом. Период наблюдения продолжался с 1988 по 2010 г. Установлено, что комбинированной цели достигали преимущественно пациенты группы интенсивной терапии¹⁷.

Важно понимать, что в рутинной клинической практике лишь часть пациентов достигают контроля гликемии и отсутствие установленной цели по достижению гликемического контроля может приводить к декомпенсации диабета. «Цель важна и с точки зрения возможности достижения успеха, и с точки зрения приближения к вероятности достижения успеха», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Позволит ли патогенетическая терапия СД 2 типа решить проблему достижения целей?

Поскольку СД 2 типа считается генетогенным заболеванием и в патологический процесс вовлечены почти все органы и ткани, для изменения течения заболевания необходимо воздействовать одновременно на многие патогенетические звенья. Поэтому в современных отечественных и зарубежных алгоритмах по ведению больных СД акцент сделан на применении комбинированной сахароснижающей терапии. В то же время при оценке эффективности сахароснижающей те-

¹¹ Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. Suppl. ID S4.

¹² Hayward R.A., Reaven P.D., Wiitala W.L. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. № 23. P. 2197–2206.

¹³ Avogaro A., Fadini G.P., Sesti G. et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice // *Cardiovasc. Diabetol*. 2016. Vol. 15. № 1. ID 111.

¹⁴ Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillon D.J. et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 5. P. 983–990.

¹⁵ Yakubovich N., Gerstein H.C. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 3. P. 342–348.

¹⁶ Pedersen O., Steno Diabetes Center, Steensens N. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. Suppl. 3. P. S39–S47.

¹⁷ Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H. et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010 // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 8. P. 2271–2279.



Сателлитный симпозиум компании MSD

рапии агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 (сравнительный анализ результатов 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и данных реальной клинической практики (Optum Humedica database)) в условиях реальной клинической практики по сравнению с РКИ установлена так называемая нереализованная эффективность¹⁸, что объясняется преимущественно низким уровнем приверженности пациентов терапии.

Анализ швейцарской базы данных (n = 26 713) показал, что низкая приверженность лечению среди пациентов с СД 2 типа повышает риск последующей госпитализации и смерти независимо от тяжести заболевания. Так, среди приверженных лечению пациентов (42%) риск госпитализаций был ниже на 7%, смертность – на 10%¹⁹.

Таким образом, отсутствие у больного приверженности лечению, несоблюдение элементарных правил и врачебных рекомендаций являются очень важными препятствиями в достижении результата.

Еще в 1990-х гг. международными экспертами в области обучения больных диабетом (DESG) было опубликовано информационное письмо, посвященное правилам назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Акцент был сделан на необходимости обсуждения с пациентом назначенной терапии и обоснования ее регулярного применения.

В 2012 г. в совместном руководстве Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета

(European Association for the Study of Diabetes – EASD) первым пунктом значился пациент-центрированный подход. Это означает, что необходимо оценивать предпочтительный уровень вовлечения пациента в процесс лечения, разделять с ним принятие решений, в том числе по изменению образа жизни²⁰.

Безусловно, наряду с регулярным приемом сахароснижающих препаратов большое значение имеют меры, направленные на модификацию образа жизни, в особенности соблюдение больным диеты и повышение физической активности. Результаты российской программы «Жизнь легка» свидетельствуют о том, что только при объединении усилий пациентов и лечащих врачей можно достичь существенных результатов. В рамках программы через 12 месяцев наблюдения было продемонстрировано среднее снижение массы тела на 5 кг у 50% больных активной группы.

Есть ли альтернатива используемым сегодня инструментам для достижения целей лечения?

По словам профессора Г.Р. Галстяна, среди факторов, влияющих на приверженность лечению, особое значение имеют безопасность и переносимость фармакотерапии. Парадокс заключается в том, что это относится и к препаратам первой линии. Так, примерно у 25% пациентов, принимающих метформин в дозах 500–2000 мг/сут, наблюдаются побочные эффекты со стороны ЖКТ²¹. Это приводит к прекращению приема препарата в 5–10% случаев.

Удачной альтернативой стандартному метформину стал метфор-

мин пролонгированного действия, или метформин МВ. При сопоставимой эффективности метформин пролонгированного действия характеризуется лучшей переносимостью.

Благоприятный эффект по снижению частоты развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ получен при совместном использовании метформина и ситаглиптина по сравнению с монотерапией метформином в той же дозе.

Каковы потенциальные механизмы влияния на ЖКТ комбинации метформина и ситаглиптина? Метформин снижает абсорбцию желчных кислот и глюкозы, повышает концентрацию солей желчных кислот в кишечнике, что повышает осмотический градиент, вызывая диарею и вторично нарушая состав микробиоты²². Ситаглиптин в свою очередь оказывает протективное действие на микробиоту²³. Это может объяснять лучшую переносимость метформина при совместном применении с ситаглиптином.

Фиксированная комбинация метформина МВ и ситаглиптина (препарат Янумет Лонг) потенциально может снижать частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ и повышать приверженность пациентов лечению.

Следует также учитывать, что применение ингибиторов ДПП-4 ассоциировано с более низким риском макрососудистых осложнений.

«Получается, что от частной цели мы идем к цели глобальной, и нам удается достичь ее с учетом правильного выбора», – констатировал профессор Г.Р. Галстян в заключение своего выступления.

¹⁸ Edelman S., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.

¹⁹ Huber C.A., Reich O. Medication adherence in patients with diabetes mellitus: does physician drug dispensing enhance quality of care? Evidence from a large health claims database in Switzerland // *Patient Prefer. Adherence*. 2016. Vol. 10. P. 1803–1809.

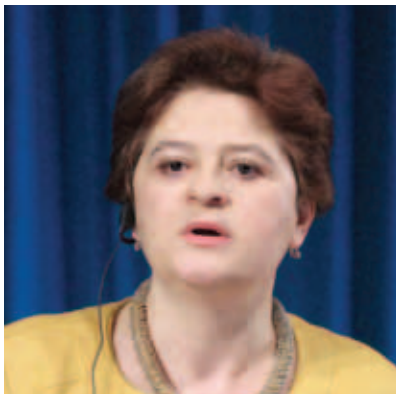
²⁰ Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.

²¹ Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 4. P. 338–342.

²² McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 3. P. 426–435.

²³ Yan X., Feng B., Li P. et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. ID 2093171.

Эндокринология



Профессор,
академик РАН
М.В. Шестакова

Точка зрения независимого эксперта

Подводя итог первой части дебатов, директор Института диабета, профессор, академик РАН М.В. Шестакова отметила: благодаря представленным точкам зрения экспертов становится очевидным, что в лечении сахарного диабета 2 типа не может быть однозначного выбора в сторону только патогенети-

ческого лечения или лечения «до цели», наиболее верной является тактика ведения пациентов «до цели», но с использованием лекарственных препаратов, влияющих на патогенез заболевания. К счастью, на сегодняшний день такие препараты присутствуют в арсенале практикующих эндокринологов.

СД 2 типа и подходы к интенсификации лечения: всегда ли «чем раньше, тем лучше?»



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртымян

Точка зрения новатора

ний Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, практически каждый второй пациент с СД 2 типа не достигает целевых значений HbA1c. Даже в развитых странах Европы доля больных СД 2 типа с уровнем HbA1c < 7,0% составляет 57,7–63,7%²⁴.

Установлено, что контроль гликемии обусловлен видом проводимой терапии (рис. 4). Вопрос подбора адекватной терапии заболевания по-прежнему остается острым.

Монотерапия СД 2 типа, в том числе метформином, зачастую не позволяет достигать целевых значений гликемии. В исследовании UKPDS доказано, что из 44% пациентов, достигших в первые

три года на фоне приема метформина уровня HbA1c < 7,0%, через шесть лет лечения только у 34% сохранялись эти показатели, а через девять лет – лишь у 13%²⁵.

В исследовании ADOPT также продемонстрирована нарастающая с годами неэффективность монотерапии метформином, глибенкламидом, росиглитазоном.

Для удержания гликемического контроля требуется интенсификация терапии²⁶. Несвоевременность таковой приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, ранняя интенсификация терапии, наоборот, способствует профилактике их развития^{27–29}.

Согласно результатам длительного наблюдения за пациентами с впервые выявленным диабетом,

Как отметил Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», руководитель отдела эндокринных и метаболических наруше-

²⁴ De Pablos-Velasco P, Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.

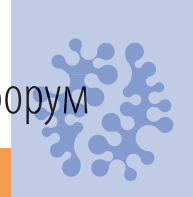
²⁵ Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999. Vol. 281. № 21. P. 2005–2012.

²⁶ Kuritzky L., Samraj G.P. Enhanced glycemic control with combination therapy for type 2 diabetes in primary care // Diabetes Ther. 2011. Vol. 2. № 3. P. 162–177.

²⁷ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.

²⁸ 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.

²⁹ Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2630–2633.



Сателлитный симпозиум компании MSD

участвовавших в исследовании UKPDS, в группе лиц, изначально получавших интенсивную сахароснижающую терапию, отмечены лучший контроль гликемии и более низкая частота развития микро- и макрососудистых осложнений по сравнению с группой стандартного лечения.

В других исследованиях (ADVANCE, ACCORD, VADT) участвовали пациенты с СД длительностью от 8 до 11 лет. Результаты исследования ADVANCE продемонстрировали, что интенсивный контроль уровня глюкозы у больных со стажем диабета восемь лет и исходным уровнем HbA1c 7,5% снижает риск развития микрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения.

В исследовании ACCORD интенсивная терапия при средней продолжительности заболевания десять лет и исходном уровне HbA1c 8,3% повышала риск развития макрососудистых осложнений. В исследовании VADT позднее начало интенсивной терапии при длительности диабета 11,5 года и уровне HbA1c 9,4% не оказывало значимого влияния ни на микро-, ни на макрососудистые осложнения.

В настоящее время установлено, что поэтапный подход к лечению пациентов с СД 2 типа нередко сопровождается длительными периодами гипергликемии и неспособностью достижения оптимального гликемического контроля. Поскольку СД 2 типа – сложное прогрессирующее заболевание, раннее назначение комбинированной терапии, воздействующей на разные звенья патогенеза, мо-

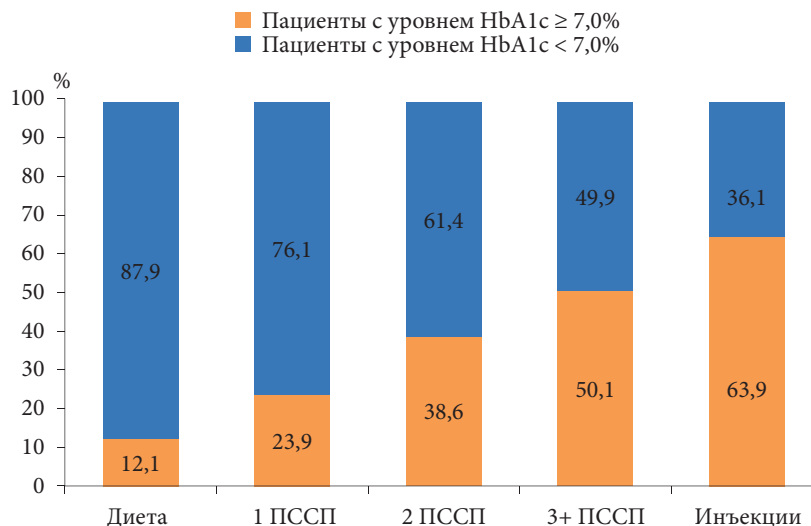


Рис. 4. Влияние проводимой терапии на показатели HbA1c

жет способствовать более выраженному и стойкому эффекту без увеличения риска нежелательных явлений. А применение фиксированных комбинаций может повысить приверженность пациентов лечению³⁰.

Добиться HbA1c < 6,5–7,0% у значимого числа больных при декомпенсации диабета на метформине удается за счет раннего назначения дополнительной терапии^{31,32}. Какие группы препаратов можно комбинировать? Количество возможных комбинаций ограничено из-за риска увеличения массы тела (ПСМ, тиазолидиндионы, инсулин) и гипогликемий (ПСМ и инсулин). Метформин можно комбинировать с инсулином или ПССП – ПСМ, ингибиторами ДПП-4, НГЛТ-2, агонистами рецепторов ГПП-1.

Предпочтительной может оказаться комбинация метформина с агонистами рецепторов ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4.

Первым и наиболее изученным представителем класса ингибиторов ДПП-4 является ситаглиптин (препарат Янувия). Сравнительное исследование разных схем лечения: ситаглиптин (препарат Янувия) с метформином, ситаглиптин с ПСМ, ситаглиптин с пиоглитазоном (ПИО), метформин с ПСМ, ПСМ с ПИО, ПИО с метформином – доказало способность препарата Янувия эффективно контролировать гликемию в течение пяти лет. Так, по окончании исследования в группе «ситаглиптин + метформин» уровень HbA1c был достоверно ниже, чем в группе «ПСМ + метформин», и составил 6,4 против 7,8%³³. Назначение комбинированных препаратов, оказывающих сочтанное воздействие, способствует не только более эффективному снижению гликемии, удержанию гликемического контроля, но и уменьшению риска гипогликемий, массы тела, арте-

Эндокринология

³⁰ 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.

³¹ Cook M.N., Girman C.J., Stein P.P., Alexander C.M. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care // Diabet. Med. 2007. Vol. 24. № 4. P. 350–358.

³² Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.

³³ Derosa G., D'Angelo A., Maffioli P. et al. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy // Pharmacol. Res. 2015. Vol. 100. P. 127–134.



риального давления и развития поздних осложнений³².

В обновленных алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов 2017 г. указано, что стратификация лечебной тактики должна проводиться в зависимости от уровня HbA1c в дебюте заболевания, интенсификация терапии – через три месяца, но не позже шести месяцев³².

Тем не менее в рутинной клинической практике комбинация сахароснижающих препаратов зачастую назначается поздно. Данные крупного ретроспективного исследования (n = 81 573) свидетельствуют, что, несмотря на рекомендации ADA/EASD о необходимости интенсификации терапии через три месяца, в реальной клинической практике средняя продолжительность монотерапии у пациентов с HbA1c > 8,0% составляет 1,6 года, двойной комбинированной терапии – 6,9 года³⁴.

Эффективность комбинации «метформин + ситаглиптин» (Янумет) изучалась в целом ряде исследований. Доказано, что стартовая терапия Януметом приводит к более значимому изменению уровня HbA1c к 18-й неделе тера-

Несмотря на рекомендации ADA/EASD о необходимости интенсификации терапии через три месяца, в реальной клинической практике средняя продолжительность монотерапии у пациентов с HbA1c > 8,0% составляет 1,6 года, двойной комбинированной терапии – 6,9 года

пии по сравнению с монотерапией метформином. В подгруппе пациентов с исходно высокими значениями HbA1c (> 11,0%) применение комбинации «метформин + ситаглиптин» (Янумет) способствовало его снижению на 3,6%.

Резюмируя сказанное, профессор А.М. Мкртумян сформулировал следующие выводы:

- при назначении сахароснижающей терапии необходим индивидуальный подход к выбору как препарата, так и целевых значений гликемического контроля;
- при ведении пациентов с СД 2 типа необходима своевременная интенсификация сахароснижающей терапии;
- в отсутствие противопоказаний метформин является препаратом первой линии для монотерапии;

- при выборе препарата в дополнение к метформину следует исходить из доминирующей клинической проблемы пациента;

- назначение сахароснижающего препарата должно быть согласовано с пациентом (учитываются его предпочтения, ожидания и потребности);

- наметилась тенденция к более раннему назначению комбинированной сахароснижающей терапии;

- приверженность лечению значимо выше при применении фиксированных комбинаций.

«Нет недостижимых целей, есть высокий коэффициент лени, недостаток смекалки и запас отговорок», – отметил А.М. Мкртумян в конце выступления.



Профессор, д.м.н.
Н.А. Петунина

Точка зрения консерватора

В начале своего выступления Нина Александровна ПЕТУНИНА, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», д.м.н., профессор, процитировала положение Консенсуса ADA/EASD 2006 г.: «Поскольку диабет есть прогрессирующее за-

болевание с тенденцией к ухудшению гликемии, добавление медикаментозной терапии – это правило без исключений, если преследовать идею поддержания целей лечения на протяжении всего лечения».

В то же время результаты исследований ADVANCE, ACCORD и VADT продемонстрировали связь между усилением интенсивности терапии и частотой развития гипогликемий^{28, 35, 36}.

³⁴ Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review // Prim. Care Diabetes. 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–12.

³⁵ ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. 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.

³⁶ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Так, в исследовании ACCORD в группе интенсивной терапии умерло 257 больных, из-за чего исследование было остановлено. За 3,5 года наблюдения отмечено, что интенсивная терапия увеличивает смертность и не влияет на сердечно-сосудистые исходы.

В свете сказанного не теряет актуальности и остается неизменным персонализированный подход к управлению гипергликемией. Он предполагает постановку индивидуальных целей лечения (рекомендации ADA). В российских алгоритмах специализированной помощи больным диабетом 2017 г. также представлена четкая последовательность индивидуализированного выбора целей терапии³⁷.

Индивидуализация терапевтических целей предусматривает менее строгий гликемический контроль для лиц с большой длительностью заболевания, потенциально высоким риском гипогликемий, высокой ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и сердечно-сосудистыми осложнениями. Безусловно, интенсификацию терапии следует исключить у пациентов 80 лет и старше, с индексом Чарлсона ≥ 3 .

Конечно, интенсификация терапии позволяет достигать целей лечения, однако центральное место в этом подходе отводится приверженности лечению³⁷. Интенсификация терапии не приверженных лечению пациентов представляет собой сложную задачу, для решения которой требуются определенные навыки.

Среди факторов, влияющих на приверженность лечению, следует выделить мотивацию больного, в повышении которой существенную роль играют взаимопонимание между доктором и пациентом, возраст пациента, длительность заболевания, безопасность и переносимость сахароснижающих препаратов, кратность приема и т.д.

Установлено, что низкая приверженность лечению вносит значимый вклад в формирование феномена клинической инертности. Клиническая инерция в свою очередь является критическим барьером для достижения гликемического контроля. R. Grant и соавт. установили, что у пациентов с высокой приверженностью лечению (> 90%) интенсификация терапии проводилась чаще, чем у пациентов со средней (50–90%) и низкой (50%) приверженностью³⁸.

Систематический обзор четырех исследований по оценке влияния частоты приема препаратов на приверженность лечению больных СД 2 типа показал, что применение препарата один раз в сутки позволяет сохранять приверженность на уровне 79–94%, двукратный и трехкратный – на уровне 38–67%³⁹.

Несоблюдение схемы лечения при комбинировании препаратов объясняется не только необходимостью принимать большое количество таблеток, но и развитием побочных эффектов. Одним из путей решения проблемы может стать применение фиксированных комбинаций. Установлено, что стартовая терапия фиксированной комбинацией

«метформин + ситаглиптин» (Яну-мет) сопровождалась меньшей частотой развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с монотерапией метформином⁸.

Эффекты метформина, как благоприятные, так и неблагоприятные, обусловлены в том числе влиянием на микробиоту. Метформин снижает абсорбцию желчных кислот и глюкозы, повышает концентрацию солей желчных кислот в кишечнике, что увеличивает осмотический градиент. Диарея приводит к вторичному нарушению состава микробиоты. Метформин по своей химической структуре сходен с селективными агонистами 5-НТЗ-рецептора (серотонином, гистамином). Высвобождение серотонина вызывает диарею, рвоту, тошноту – симптомы, которые расцениваются как непереносимость метформина⁴⁰. Добавление к метформину ситаглиптина, который оказывает протективное воздействие на микробиоту, позволяет повышать переносимость первого^{22, 23}.

Результаты экспериментального исследования на моделях крыс свидетельствуют об изменении микробиоты после индукции ожирения и СД 2 типа. В рамках исследования также изучалось влияние ситаглиптина на кишечную микрофлору. Терапия ситаглиптином умеренно скорректировала дисбактериоз при СД 2 типа⁴¹.

Таким образом, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина позволит снизить риск побочных эффектов метформина и повысить приверженность терапии.

³⁷ Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: who cares? // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86. № 4. P. 304–314.

³⁸ Grant R., Adams A.S., Trinacty C.M. et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 807–812.

³⁹ Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases // Am. J. Manag. Care. 2009. Vol. 15. № 6. P. e22–33.

⁴⁰ Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // Nature. 2015. Vol. 528. № 7581. P. 262–266.

⁴¹ Yan X., Feng B., Li P. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 2093171.



Безусловно, возраст пациента также влияет на соблюдение схем лечения. По мере увеличения возраста больных увеличивается и приверженность сахароснижающей терапии. Последняя наиболее высока у лиц старше 65 лет⁴². Однако у пациентов с СД пожилого и старческого возраста нередко отмечаются гериатрические синдромы, имеющие психологический (депрессия, деменция, когнитивная дисфункция), социальный (изоляция, бездомность, необходимость в уходе), функциональный (отсутствие мобильности, работоспособности) и другие аспекты, которые оказывают негативное влияние на приверженность лечению⁴³. В частности, СД 2 типа ассоциируется с повышенным риском развития деменции – в 1,5–2,5 раза⁴⁴. Поэтому пациентам пожилого и старческого возраста необходимо назначать упрощенные режимы лечения (меньшая кратность приема) и использовать длительно действующие формы препаратов. В связи со сказанным представляют интерес результаты исследования А.Т. Исик и соавт., оценивавших влияние ситаглиптина на когнитивные функции пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера или без таковой. У пациентов без болезни Альцгеймера через шесть месяцев терапии только ситаглиптином или только инсулином отмечены более высокие показатели по шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) по сравнению с пациентами, получавшими

Решение вопроса о назначении ранней интенсивной терапии больным СД 2 типа требует индивидуального подхода. Однако следует помнить, что одним из важных факторов успешного управления СД 2 типа является приверженность лечению. Доказано, что более высокая приверженность лечению позволяет улучшить гликемический контроль – повышение приверженности на 10% приводит к снижению HbA1c на 0,1%

метформин ($p = 0,024$). Более того, терапия ситаглиптином в течение шести месяцев способствовала улучшению когнитивных функций и у пациентов с болезнью Альцгеймера⁴⁵.

В связи с высокой сердечно-сосудистой смертностью среди больных СД 2 типа особенно важна сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов.

Сердечно-сосудистые исходы при применении ситаглиптина оценивались в рандомизированном клиническом исследовании TECOS. Результаты исследования подтвердили профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина⁴⁶.

Завершая выступление, профессор Н.А. Петунина еще раз акцентировала внимание аудитории на том, что решение вопроса о назначении ранней интенсивной терапии больным СД 2 типа требует индивидуального подхода. Одним из важных факторов успешного управления СД 2 типа является приверженность лечению. Доказано, что более высокая приверженность лечению позволяет улучшить гликемический контроль – повышение приверженности на 10% приводит к снижению HbA1c на 0,1%⁴⁷. В заключение докладчик процитировала Френсиса Бекона, который утверждал, что «нет большей мудрости, чем своевременность».

Точка зрения независимого эксперта

По словам академика РАН М.В. Шестаковой, на сегодняшний день абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения больного СД 2 типа на любом этапе

остается индивидуальный подход. Это позволит обеспечить эффективность и безопасность сахароснижающей терапии и повысить приверженность лечению. ☺

⁴² Tunceli K., Zhao C., Davies M.J. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes // Patient Prefer. Adherence. 2015. Vol. 9. P. 191–197.

⁴³ Valencia W.M., Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 12. P. 1192–1203.

⁴⁴ Strachan M.W., Reynolds R.M., Marioni R.E., Price J.F. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. Vol. 7. № 2. P. 108–114.

⁴⁵ Isik A.T., Soysal P., Yay A., Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 123. P. 192–198.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // Am. J. Manag. Care. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.

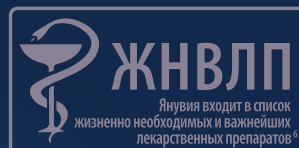
Эффективная фармакотерапия

Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}

✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{*3,4,5}

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6 до 9,0%.³



Янувия

первый партнер к метформину³



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

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. Arechavaleta 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>



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



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.msd.ru DIAB-1173008-0008 02.2016

Янумет[®]
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день
Янувия[®]
(ситаглиптин, MSD)

Ежегодно форум собирает до 4000 специалистов из всех субъектов Российской Федерации, а также стран Европы, Азии и Америки.

Приглашаем всех специалистов к участию в главном отечественном событии года в области лучевой и функциональной диагностики!

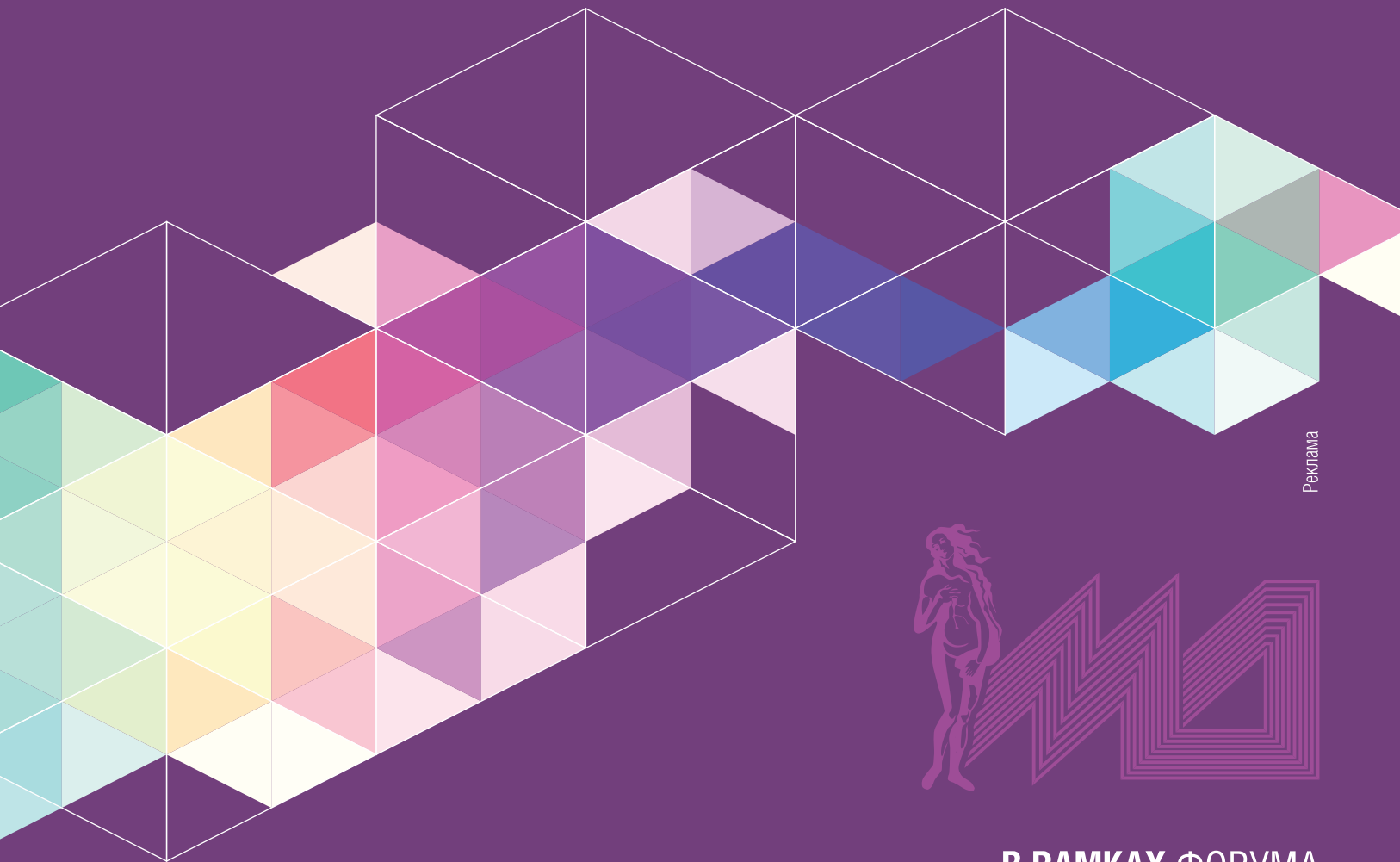


год 2018
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

X юбилейный всероссийский научно-образовательный форум с международным участием

22–24 МАЯ



Реклама



В РАМКАХ ФОРУМА

По вопросам участия в научной программе XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018»

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра лучевой диагностики и терапии 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
Тел.: +7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07
E-mail: radiolog@inbox.ru

По вопросам участия в научной программе X юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика – 2018»

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заведующий отделом кардиологии профессор Иванов Геннадий Георгиевич
Тел.: +7 (495) 958-95-78
E-mail: ivgen2004@mail.ru

Регистрация и подробная информация на сайте www.medexpo.ru

Тел. +7 (495) 721-88-66

- > ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
- > ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- > ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России
- > ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- > ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- > Общество специалистов по лучевой диагностике
- > Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- > Российское общество рентгенологов и радиологов
- > Общество интервенционных онкорadiологов
- > Российская ассоциация маммологов
- > АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- > Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- > Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018»



7-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и RASUDM «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»



Студенческая научно-практическая конференция по лучевой диагностике «Первые среди равных»



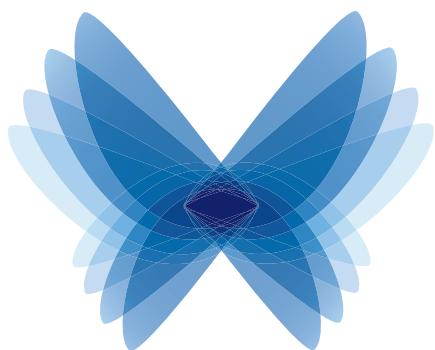
XI Научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов



X юбилейная Всероссийская конференция «Функциональная диагностика – 2018»

МЕДИ Экспо

X юбилейная Международная специализированная выставка «МедФармДиагностика-2018»



II Евразийский саммит «Женское здоровье»

29–30 МАЯ 2018

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

Ключевые темы

- Бесплодие и ВРТ
- Эндометриоз и миома матки
- Пренатальная диагностика
- Преждевременные роды
- Кесарево сечение
- Осложненная беременность (ожирение, диабет, гипертензия)
- Интранатальный мониторинг

Организаторы



ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова»
Минздрава России



ГБОУ ВПО «Российский
национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова»



Российское общество
акушеров и гинекологов



Международная
федерация
акушеров-гинекологов
(FIGO)



Министерство
здравоохранения
Российской Федерации

Контакты

По вопросам участия – Дарья Старикова, тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 187, e-mail: dstarikova@ctogroup.ru www.eswh.ru



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8-10 октября 2018 г.

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ (РГА) ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТОЙ ОБЪЕДИНЕННОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология».

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в учебном корпусе № 6 академии – на 460, 220 (2 зала), 180, 160 и 100 человек.

В период проведения гастронедели в учебном корпусе № 6 РАНХиГС будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных медицинских изданий.

Ожидается около 4000 участников из России, стран СНГ, дальнего зарубежья.

Неделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года**. Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед неделей **с 5 по 7 октября 2018 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Почтовый адрес для справок, отправки тезисов и регистрационных карт:
Россия, 119146, Москва, а/я 31, "ГАСТРО"

Телефон для справок +7 926 213-25-52

Электронная почта для справок: rga-org@yandex.ru, fin.fin@ru.net

Электронная почта для приема тезисов и регистрационных карт:
rga-org@yandex.ru

Адреса в интернете: <http://www.gastro.ru> , <http://www.liver.ru>



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23–25 октября 2018 года состоится
XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболкинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и включает мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. Вельтищева

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 20 июня 2018 года

2018
Москва, 23–25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д. 4)

5–8 июня 2018 года

Руководители конгресса:

Адамян Л.В., академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФПО педиатров Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ПРИ УЧАСТИИ

- Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL)
- Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE)

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, и при участии международных экспертов в области гинекологической хирургии **S. Bettocchi (Италия)**, **M. Brannström (Швеция)**, **V. Cela (Италия)**, **J. Deprest (Бельгия)**, **A. Ebert (Германия)**, **C. Exacoustos (Италия)**, **A. Graziottin (Италия)**, **J. Hatou (Франция)**, **J. Keckstein (Австрия)**, **Ph. Koninckx (Бельгия)**, **E. Leblanc (Франция)**, **M. Malzoni (Италия)**, **M. Tahlak (ОАЭ)**, **Yo. Ota (Япония)**, **I. Ota (Япония)**, **A. Setúbal (Португалия)**, **H.-R. Tinneberg (Германия)**, **R. Tozzi (Италия)**, **A. Ussia (Италия)**, **A. Wattiez (Франция)**, **E. Zupi (Италия)** и др.

В рамках программы – ежедневные интерактивные видеотрансляции хирургических вмешательств из трех операционных залов центра с online-обсуждением тактики лечения в конкретном клиническом случае, хирургической техники и приемов, послеоперационного ведения. В рамках конгресса состоится **тренинг по лапароскопической хирургии Winner's Course** под руководством **профессора A. Wattiez (Франция)** и **академика Л.В. Адамян**.

Крайний срок подачи тезисов – 20 апреля 2018 года

Реклама

Подробная информация, регистрация – на сайте www.mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

* Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-120917

Краткая информация по медицинскому применению.

КСЕЛЕВИЯ®: ЛП-004456. **Торговое наименование:** Кселевия®. **Международное непатентованное наименование:** ситаглиптин. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Монотерапия: Препарат Кселевия® показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Комбинированная терапия.** **Комбинирование с метформинном.** Препарат Кселевия® в комбинации с метформинном показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве стартовой терапии или когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Комбинирование с производными сульфонилмочевины.** Препарат Кселевия® в комбинации с производными сульфонилмочевины показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Комбинирование с агонистами PPARγ** Препарат Кселевия® в комбинации с агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами) показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Комбинирование с метформинной и производными сульфонилмочевины.** Препарат Кселевия® в комбинации с метформинной и производными сульфонилмочевины показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Комбинирование с метформинном и агонистами PPARγ** Препарат Кселевия® в комбинации с метформинном и агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами) показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Комбинирование с инсулином** Препарат Кселевия® показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность (коррекция дозы ситаглиптина при нарушении функции почек), панкреатит (при подозрении следует прекратить прием препарата). **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Кселевия® составляет 100 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи внутрь в качестве монотерапии, или в комбинации с метформинном, или производными сульфонилмочевины, или агонистами PPARγ (тиазолидиндиолами), или инсулином (с или без метформина), либо в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины, или метформинном и агонистами PPARγ. Недопустим прием двойной дозы препарата Кселевия® в один и тот же день. Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности, с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности, у пожилых пациентов коррекция дозы препарата Кселевия® не требуется. **Основные побочные эффекты:** в клинических исследованиях общая частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо, регистрируемые побочные эффекты – гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях – реакции гиперчувствительности в том числе анафилактика, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона; острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода; ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность (иногда требуется диализ); инфекции верхних дыхательных путей; назофарингит; запор; рвота; головная боль; артралгия; миалгия; боль в конечности; боль в спине; зуд; пемфигоид. Однако их частота и причинная связь с приемом ситаглиптина не установлены. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** было отмечено небольшое увеличение AUC (11%), а также средней C_{max} (18%) дигоксина при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при совместном их применении. Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29% и 68% соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоsporина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы препарата Кселевия® при совместном применении с циклоsporином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, этетоконазолом).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем, Компания "Берлин-Хеми/Менарини" не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

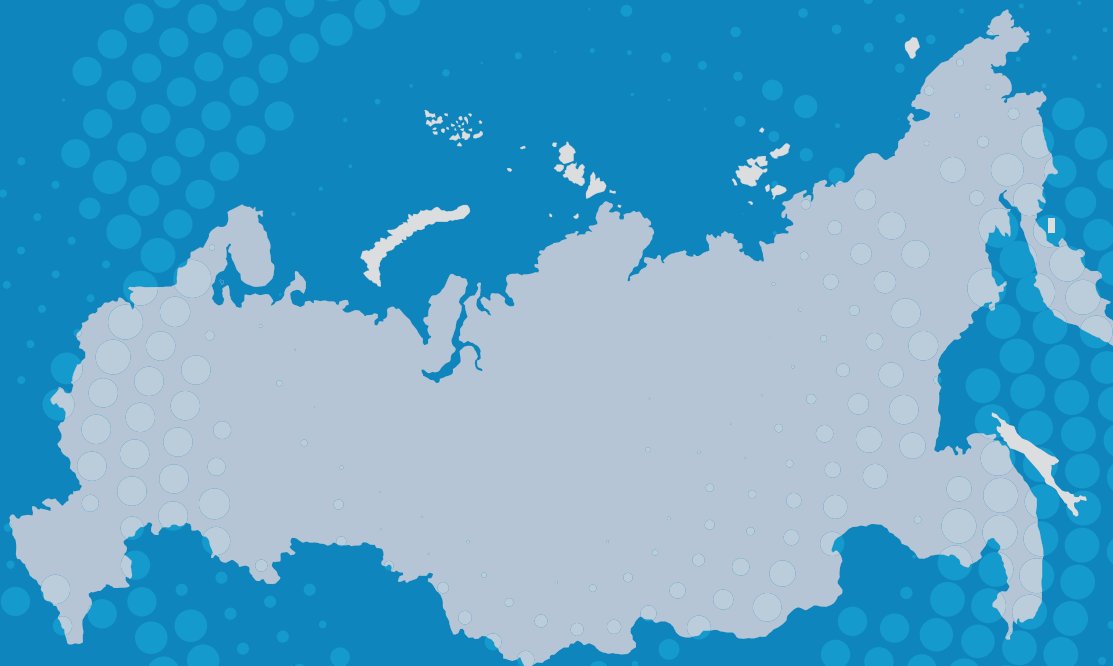
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-120917.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 27.12.2017

DIAB-1242067-0000



ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
 БЦ «Башня на набережной», блок Б
 Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



**ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
ФОКУС НА РЕГИОНЫ»**

25–26 МАЯ 2018 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

**ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2**