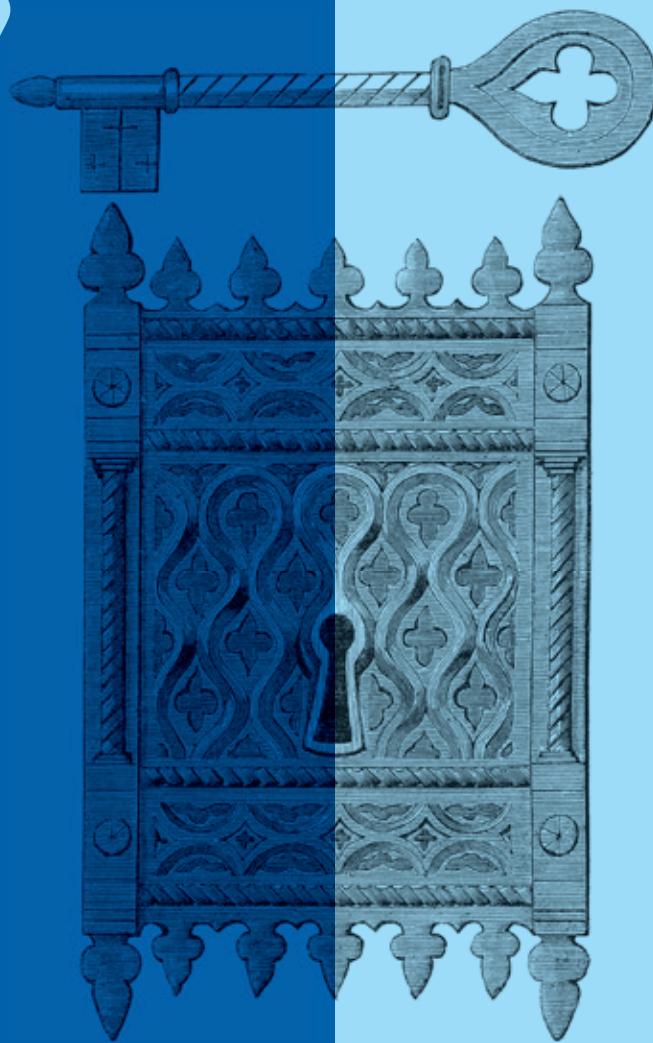


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **31** ТОМ 15
2019



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №5

Эффективность
и безопасность
базального аналога инсулина
гларгин 300 ЕД/мл:
новые данные

18

Кардио-
и нефропротективные
возможности
препаратов
сульфонилмочевины

28

Агонисты рецепторов
глюкагоноподобного
пептида 1:
изменение парадигмы
лечения сахарного
диабета 2 типа

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

СБАЛАНСИРУЙ ДИАБЕТ!

Высокоэффективный
доступный препарат^{1,2}

- **Высокотехнологичная микронизированная форма³**
- **Доказанный кардиопротективный и антиаритмический эффект⁴**
- **Достоверное снижение риска развития осложнений СД 2 типа⁵**

1. Данные IMS 2014

2. UKPDS Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1588

3. О.И. Карпов, Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. РМЖ, 2006

4. Kahn SE et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-2443; TM Devis et al. *Diabetes Care*. 1998, Vol 21, № 4 637-640

5. UKPDS33. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-5

Торговое патентованное название препарата: Манинил®. Международное непатентованное название препарата: глибенкламид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. Способ применения и дозы. Доза препарата зависит от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды. Начальная доза препарата Манинил® составляет 1,75–3,5 мг 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® следует постепенно, под врачебным контролем повысить. Максимальная суточная доза препарата Манинил® – 10,5 мг в сутки. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата до 3,5 мг следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Противопоказания: повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам, входящим в состав препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам, мочегонным (диуретическим) средствам, содержащим в молекуле сульфонамидную группу, и пробенециду; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; лейкопения; кишечная непроходимость, парез желудка; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции щитовидной железы; лихорадочном синдроме; церебральном атеросклерозе; гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; хроническом алкоголизме; острой алкогольной интоксикации; состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; в возрасте старше 70 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, увеличение массы тела. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести в желудке, отрыжка, рвота, абдоминальная диарея, «металлический» привкус во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности «печеночных ферментов», внутрипеченочный холестаз, гепатит. Нарушения со стороны иммунной системы: зуд, крапивница, пурпура, петехии, повышение фотосенсибилизации, генерализованные аллергические реакции, аллергический васкулит, анафилактический шок. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Прочие: нарушения зрения, расстройства аккомодации, усиление диуреза, преобладающая протениурия, гипонатриемия, дисульфидрамоподобная реакция при приеме алкоголя. Перекрестная реакция на пробенецид, производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, мочегонные средства, содержащиеся в молекуле сульфонамидную группу. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Манинил® 1.75 мг/ПНО12252/01-200813 и препарата Манинил® 3.5 мг/ПНО12253/01-021213.

Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 31.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Эндокринология»**
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Эндокринология»**
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 31.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

**Scientific Editor
for 'Endocrinology'**
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Endocrinology'**
G. MANUKYAN
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН, А. РОМАНОВ

Фото съемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN, A. ROMANOV

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Подтвержден профиль сердечно-сосудистой безопасности препарата Тражента® при длительном применении	6
Препарат Соликва СолоСтар: старт производства в России	8
Инвестиции «Санофи» в производство инсулинов в рамках СПИКА	10

Клинические исследования

И.И. ДУБИНИНА, С.В. БЕРСТНЕВА Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа	12
---	----

Обзор

А.М. МКРТУМЯН Расширение доказательной базы эффективности и безопасности базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл	18
---	----

Медицинский форум

Препараты сульфонилмочевины: кардио- и нефропротекция	28
Как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 изменили парадигму лечения сахарного диабета 2 типа	38

Contents

People. Events. Dates

Long-Term Use of the Drug Trazhenta® Cardiovascular Safety Profile Was Confirmed	
Drug Soliqua SoloStar: Start of Production in Russia	
Investment 'Sanofi' into the Production of Insulin in the Frames of SPIK	

Clinical Studies

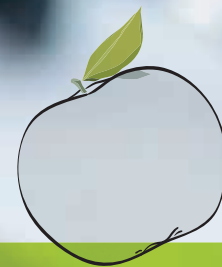
I.I. DUBININA, S.V. BERSTNEVA Genetic Aspects of Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus Type 2	
--	--

Review

A.M. MKRTUMYAN Expansion of Evidence Base of Efficacy and Safety of Basal Insulin Analogue Glargine 300 U/ml	
---	--

Medical Forum

Sulfonylurea Preparations: Cardio and Nephroprotection	
How Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Changed the Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes	



09/12/19

XIV ШКОЛА ЭНДОКРИНОЛОГИИ
А.М. МКРТУМЯНА

ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА

Научный руководитель

Ашот Мусаелович Мкртумян,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России,
заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

13.00–18.00

Москва, посольство Беларуси,
Марсейка, 17/6, стр. 3

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., д. 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru



Подтвержден профиль сердечно-сосудистой безопасности препарата Тражента® при длительном применении

На 79-й научной конференции Американской диабетической ассоциации в Сан-Франциско компания «Берингер Ингельхайм» представила результаты исследования CAROLINA®, которые подтвердили, что препарат Тражента® (линаглиптин) не повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и риском развития сердечно-сосудистых патологий.

Исследования, проводимые в отношении сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, очень важны, так как сердечно-сосудистые заболевания являются одним из основных осложнений сахарного диабета 2 типа и наиболее частой причиной смерти больных¹.

В 2015 г. компания «Берингер Ингельхайм» представила результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина. Так, на фоне приема данного препарата относительный риск сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших стандартную терапию, снизился на 38%. Участники исследования страдали ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических кровеносных сосудов или перенесли инфаркт миокарда, инсульт²⁻⁴.

Полученные результаты стали основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению эмпаглифлозина. Эмпаглифлозин стал первым пероральным препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа, в инструкции которого включено сердечно-сосудистое показание и данные о снижении риска сердечно-сосудистой смерти^{2,3}.

В 2019 г. на 79-й научной конференции Американской диабетической ассоциации компания «Берингер Ингельхайм» сообщила о результатах исследования CAROLINA®.

CAROLINA® – исследование сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) линаглиптина (препарата Тражента®), проведенное под контролем Академического комитета по наблюдению за клиническими исследованиями и при поддержке компании «Берингер Ингельхайм»⁵. Препарат Тражента® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа независимо от возраста, продолжительности течения болез-

ни, этнической принадлежности, индекса массы тела или функционального состояния печени и почек⁶. В отличие от других ингибиторов ДПП-4 Тражента® характеризуется минимальной скоростью почечной экскреции⁷⁻¹⁰. Режим применения препарата – один раз в сутки.

Еще одним исследованием сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина стало исследование CARMELINA®.

Исследования CAROLINA® и CARMELINA® предоставили комплексные данные по профилю сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4^{11,12}.

CAROLINA® – международное рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовали 6033 взрослых пациента с сахарным диабетом 2 типа из 43 стран, более 600 исследовательских центров.

В нем оценивались исходы со стороны сердечно-сосудистой системы в течение наиболее продолжительного периода времени – медиана

¹ World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors // www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/.

² Jardiance® (empagliflozin) tablets. U.S. FDA // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.

³ Jardiance® (empagliflozin). EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf.

⁴ 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.

⁵ Rosenstock J., Marx N., Kahn S.E. et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 289–301.

⁶ Trajenta® (linagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.

⁷ Onglyza® (saxagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.

⁸ Vipidia® (alogliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.

⁹ Januvia® (sitagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.

¹⁰ Galvus® (vildagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.

¹¹ Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial // *JAMA.* 2019. Vol. 321. № 1. P. 69–79.

¹² Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1.



Медицинские новости

контрольного наблюдения составила более шести лет¹³.

В исследование включали пациентов из повседневной клинической практики¹⁴.

Средняя длительность сахарного диабета 2 типа составила 6,2 года.

Пациенты ранее либо вообще не получали лечение, либо принимали один-два сахароснижающих препарата (например, метформин)¹⁵.

Препарат Тражента® (линаглиптин) применяли в дозе 5 мг/сут. В качестве препарата сравнения использовали производные сульфонилмочевины, в частности глимепирид. Оба препарата были добавлены к стандартной сахароснижающей терапии. Кроме того, пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием получали стандартную терапию для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска¹⁶.

Исследование достигло первичной конечной точки (Major Adverse Cardiac Event – MACE) – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (три основных сердечно-сосудистых события (3P-MACE)). Таковые зафиксированы у 11,8% (356) в группе линаглиптина и 12,0% (362) в группе глимепирида². Общий профиль безопасности линаглиптина соответствовал ранее определенному, новые данные не установлены^{6, 13}. В отношении вторичной конечной точки и случаев госпитализации по причине нестабильной стенокардии линаглиптин не отличался от глимепирида. 4P-MACE – 13,2% при использовании линаглиптина, 13,3% – глимепирида¹³.

В исследовании CAROLINA® вторичная комбинированная конечная точка по эффективности терапии (на мо-

мент заключительного визита достижение уровня гликированного гемоглобина 7% или менее без применения препаратов резервной терапии, гипогликемия средней или тяжелой степени или прибавка массы тела на 2% и более) была достигнута большим количеством пациентов в группе линаглиптина – 16,0 против 10,2%¹³.

Влияние глимепирида и линаглиптина на динамику гликированного гемоглобина было сопоставимым, однако второй препарат более значительно снижал относительный риск развития гипогликемии – на 77%. Любые явления, сопровождающие гипогликемию, наблюдались у 10,6% в группе линаглиптина и 37,7% в группе глимепирида¹³. Снижение риска развития гипогликемических состояний было стабильным у всех пациентов, в том числе с тяжелыми гипогликемиями и гипогликемиями, требующими госпитализации. Применение линаглиптина также было связано с умеренным снижением массы тела по сравнению с использованием глимепирида – на 1,5 кг¹³. По словам Вахида ДЖАМАЛА, вице-президента, руководителя кардиометаболического направления компании «Берингер Ингельхайм», исследование CAROLINA® уникально тем, что это единственное исследование, в котором сравнивались сердечно-сосудистые исходы ингибитора ДПП-4 и активного препарата. При необходимости дополнительного снижения гликемии в качестве дополнения к метформину часто назначают ингибиторы ДПП-4 и препараты сульфонилмочевины. Полученные данные помогут врачам выбрать наиболее оптимальный для конкретного пациента сахароснижающий препарат.

CARMELINA® – международное рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в которое было включено 6979 пациентов с сахарным

диабетом 2 типа из 27 стран, более 600 исследовательских центров. Медиана продолжительности исследования составила 2,2 года^{11, 12}.

В исследовании оценивалось влияние линаглиптина (препарата Тражента®) на сердечно-сосудистую и почечную безопасность у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском развития осложнений со стороны сердца, а также почек^{11, 12}. Исследование достигло первичной конечной точки. Первичная конечная точка определена как время до развития первого из трех событий (3P-MACE): сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта.

Профиль безопасности линаглиптина был сопоставим с профилем безопасности плацебо на фоне стандартной терапии¹¹.

В исследовании CARMELINA® также была предусмотрена оценка комбинированной вторичной конечной точки, которая подтвердила отсутствие различий в профиле безопасности препарата Тражента® и плацебо¹¹. Основные вторичные конечные точки представлены временем до первого случая развития терминальной стадии почечной недостаточности, смертельного случая от болезни почек или стабильного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 40\%$ от исходного уровня.

Данные общего профиля безопасности линаглиптина в исследовании CARMELINA® соответствовали ранее полученным данным, новых сигналов в отношении безопасности препарата не получено^{6, 11}.

Результаты исследования CARMELINA® продемонстрировали отсутствие различий между линаглиптином и плацебо в отношении частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности¹¹. ❁

Источник: www.boehringer-ingenheim.ru

¹³ Rosenstock J. CAROLINA®: cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with T2D at high vascular risk. 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), 2019. Oral presentation.

¹⁴ Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Patients and clinical practice // investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/boehringer-ingenheim-and-lilly-announce-carolinar-cardiovascular.

¹⁵ Marx N., Rosenstock J., Kahn S.E. et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®) // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015. Vol. 12. № 3. P. 164–174.

¹⁶ CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus Glimepiride in patients with Type 2 diabetes // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424.



Препарат Соликва СолоСтар: старт производства в России

Компания «Санофи» начала производство нового сахароснижающего препарата Соликва СолоСтар® (комбинация инсулина гларгин и ликсисенатида) на заводе «Санофи-Авентис Восток» в Орловской области. Первая партия собранных на заводе шприц-ручек была выведена на российский фармацевтический рынок уже в августе этого года.

В России отмечаются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом. Согласно данным федерального регистра, на конец 2017 г. в нашей стране зарегистрировано 4,49 млн больных. Сахарным диабетом 2 типа страдает 4,15 млн (92%) человек, 1 типа – 256 тыс. (6%), другими типами диабета – 83 тыс. (2%)¹. Однако это только выявленные и зарегистрированные случаи. Так, согласно результатам масштабного российского эпидемиологического исследования NATION, диагностируется лишь 50% случаев сахарного диабета 2 типа. Реальная распространенность патологии гораздо выше – не менее 8 млн человек (около 6% населения)².

Несмотря на то что последние годы наблюдается стойкая тенденция к улучшению показателей углеводного обмена на фоне лечения, почти половина (47,8%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа не достигают целевой гликемии¹. Барьерами на пути к интенсификации терапии являются страх развития осложнений, дополнительные неудобства из-за применения нескольких препаратов, непонимание проблемы пациентом, инертность со стороны врачей³.

Препарат Соликва СолоСтар® – инновационный препарат компании «Санофи» для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 ти-

па. Он выпускается в форме инъекций. Режим применения – один раз в сутки⁴.

Препарат был зарегистрирован в России в 2018 г.

Соликва СолоСтар® представляет собой фиксированную комбинацию базального инсулина гларгин 100 ЕД/мл и агониста рецепторов глюконоподобного пептида 1 ликсисенатида. Согласно результатам исследования LixiLan-O, препарат Соликва СолоСтар® значимо снижал уровень гликированного гемоглобина⁵. Как следствие, 75% пациентов, не достигших целей терапии на фоне пероральных сахароснижающих препаратов, смогли достичь их без увеличения массы тела и дополнительных рисков развития гипогликемии. В группе базального инсулина аналогичной тенденции не наблюдалось.

В настоящее время производство данного препарата организовано в России. «Санофи-Авентис Восток» стал вторым в мире заводом компании «Санофи», на котором налажена сборка и упаковка шприц-ручек, а также контроль этого инновационного препарата. Для нового продукта предусмотрена специальная голографическая этикетка, подтверждающая его подлинность.

«Производство в России сахароснижающего препарата нового класса соответствует одной из основных концепций компании „Санофи“ –

повышать доступность инновационных разработок для российских пациентов. Соликва СолоСтар® – это новый подход к управлению сахарным диабетом 2 типа, разработанный с учетом потребностей врача и пациента, для более эффективного достижения терапевтических целей», – отметил Фредерик ЖУМЕЛЬ, директор бизнес-подразделения эндокринных препаратов и препарата Пралуэнт компании «Санофи» в России.

Высокотехнологичный производственный комплекс ЗАО «Санофи-Авентис Восток» работает в России с 2010 г. В 2013 г. он перешел на полный производственный цикл современных препаратов инсулина и других препаратов для лечения сахарного диабета, за исключением производства субстанций. Для обеспечения трансфера технологии новейших разработок в Россию компания «Санофи» последовательно инвестирует в модернизацию производства и оснащение его самым современным оборудованием.

В рамках специнвестконтракта компания «Санофи» планирует дальнейшую модернизацию производственной линии, а также поступательное развитие экспортного потенциала – поставку современных инсулинов, произведенных в Орловской области, за рубеж. Контракт действует до 2027 г. ☺

Источник: www.sanofi.ru

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.

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 Дедов И.И., Шестакова М.В., Абусуев С.А. и др. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. 2010. Т. 13. № 5. С. 9–16.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®. Регистрационное удостоверение ЛП-004874 от 30.05.2018.

⁵ Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2026–2035.

ПУТЬ К ЦЕЛИ ПРОЩЕ

ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®:

- Значимое снижение HbA1c – 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и набора массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с aГПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. 1 мл раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 33 мкг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин – 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид – 33 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85%); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. Описание: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. Фармакодинамика: препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Показания к применению: у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в комбинации с метформинном в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке с целью улучшения гликемического контроля при неэффективности монотерапии метформинном или комбинации метформина с другим пероральным гипогликемическим препаратом, или монотерапии базальным инсулином. Способ применения и дозы: препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч, перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедра, чередуя места инъекций. Он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропусков введения дозы препарата ее следует ввести в течение 1 ч, перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мкг/мл; шприц-ручка 10-40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мкг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мкг/мл; шприц-ручка 30-60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мкг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения – 4 недели. Хранение: после первого использования хранить шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. Противопоказания: гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгину или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. Беременность: препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). Период грудного вскармливания: применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. Побочное действие: гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Предостережения: возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пролоксифен, противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды, даназол, диэтилэстрогены, симпатомиметические препараты: глюкагон, изолиназид, производные фенотиазина; соматотропин; гормоны щитовидной железы; эстрогены, прогестагены, ингибиторы протеазы и тиреинные нейролептики. Бета-адреноблокаторы, клофидин, соли лития и этанол могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидазин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипогликемия. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). Код АТХ: A10AE54. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

1. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-300518. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, aГПП-1 – агонист глюкагоноподобного пептида типа 1, HbA1c – уровень гликированного гемоглобина.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7-495-721-14-00, факс: +7-495-721-14-11



Инвестиции «Санофи» в производство инсулинов в рамках СПИКа

Компания «Санофи» запустила полный цикл производства базального инсулина Туджео СолоСтар® на заводе «Санофи-Авентис Восток» в Орловской области. Это будет способствовать повышению доступности инновационного препарата для российских пациентов с сахарным диабетом и бесперебойности его поставок на российский фармацевтический рынок.

Туджео СолоСтар® – базальный инсулин последнего поколения, разработанный компанией «Санофи». Препарат показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Туджео СолоСтар® зарегистрирован в США и Европейском союзе в 2015 г., в России – в мае 2016 г.

Данный препарат характеризуется более ровным и стабильным профилем действия и, соответственно, меньшим числом побочных эффектов по сравнению с инсулинами первого поколения, а также гибкостью в применении. В совокупности это позволяет достичь лучшего контроля диабета¹.

Согласно данным регистра больных сахарным диабетом 2018 г., в России Туджео СолоСтар® применяют более 100 тыс. пациентов с сахарным диабетом.

В 2016 г. состоялся запуск «нулевого километра» производства инсулина последнего поколения в России. Полный цикл производства базального инсулина Туджео СолоСтар® запущен в октябре 2019 г. Проект организации высокотехнологичного производства Туджео СолоСтар®, за исключением фармацевтической субстанции, был реализован компанией «Санофи» в кратчайшие сроки в соответствии со специальным инвестиционным контрактом (СПИК). Данный контракт был подписан с Минпромторгом России и администрацией Орловской области 16 октября 2017 г.

«Минпромторг России поддерживает развитие высокотехнологич-

ного производства на территории страны. Кроме того, механизмы такой поддержки постоянно совершенствуются. Одним из инструментов является специальный инвестиционный контракт. Он способствует трансферу технологий производства инновационных лекарственных средств и обеспечивает благоприятные условия для развития российской фармацевтической индустрии. «Санофи» – одна из первых компаний, заключивших такой контракт», – отметил Сергей ЦЫБ, первый заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации.

Производство инсулинов – высокотехнологичный, многоступенчатый процесс, требующий строгого соблюдения асептических стандартов производства. Для успешной реализации проекта компания «Санофи» инвестировала значительные средства в технологическое переоснащение завода в Орловской области (завод «Санофи-Авентис Восток»). Модернизированы линии розлива, сборки шприц-ручек и упаковки, проведен монтаж системы распределения азота в чистые помещения производства.


Компания «Санофи» осуществила трансфер как технологии производства, так и контроля качества высокотехнологичного продукта. В частности, она передала аналитические методы для исследования и тестирования продукта на разных стадиях производства. Для контроля механических включений и косметических дефектов в картридже с лекарственным пре-

паратом используется современная оптическая машина. Проведена валидация нового метода контроля точности дозирования шприц-ручки Туджео СолоСтар®.

Сотрудники завода прошли стажировку на предприятии «Санофи» во Франкфурте.

По словам Оксаны МОНЖ, генерального директора компании «Санофи» в странах Евразийского региона, производство готовой лекарственной формы в России будет способствовать повышению доступности препарата для российских врачей и пациентов.

«Качество жизни пациентов с сахарным диабетом – важный аспект при выборе терапии. Базальные аналоги инсулина последнего поколения позволяют значительно снизить риск гипогликемий, а значит, улучшить качество жизни больных. То, что один из таких препаратов теперь производится в России по полному фармацевтическому циклу, является достижением, которым можно гордиться», – прокомментировала заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик Российской академии наук, профессор, д.м.н. Марина ШЕСТАКОВА.

В рамках СПИКа компания «Санофи» планирует дальнейшую модернизацию производственной линии и наращивание экспортного потенциала по поставке современных инсулинов, произведенных в России, за рубеж. Контракт действует до 2027 г. 

Источник: www.sanofi.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Туджео СолоСтар®. РУ ЛП-003 653 от 30.05.2016.



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



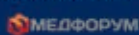
Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

18–19 декабря 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98



Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Дубинина, д.м.н., проф., С.В. Берстнева, к.м.н.

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessadubinina@mail.ru

Для цитирования: Дубинина И.И., Берстнева С.В. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 31. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-31-12-16

Цель работы: изучить распределение частот аллелей и генотипов, а также связь полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asp гена EDN1 с развитием артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Обследовано 82 больных СД 2 типа с АГ второй и третьей степени. Оценены углеводный и липидный обмен, уровень эндотелина 1 (Э-1), альбуминурия (АУ) в утренней порции мочи. Идентификацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asp гена EDN1 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции. Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием аппарата «Валента». Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали по методу D. Celermajer.

Результаты. При оценке лабораторных показателей у больных СД 2 типа и АГ выявлено превышение целевых значений углеводного и липидного обмена, уровня Э-1. При анализе распределения частот аллелей и генотипов гена eNOS3 в исследуемой группе и группе контроля соотношение патологических генотипов CC составило 39,0 и 0,0% ($p < 0,05$), гетерозигот TC – 61,0 и 100,0% ($p < 0,05$). Аллель T выявлен в 61,1 и 100,0% случаев соответственно ($p < 0,05$). ЭЗВД Δd у пациентов с генотипом CC составила $14,6 \pm 0,9\%$, с генотипом TC – $19,5 \pm 1,1\%$ ($p = 0,009$). Различий в распределении частот генотипов и аллелей Lys198Asp гена EDN1 у больных СД 2 типа с АГ и здоровых лиц не обнаружено. Однако у носителей генотипа AspAsp отмечено достоверное повышение Э-1, корреляция Э-1 с показателем АУ и выраженное нарушение суточного ритма артериального давления.

Вывод. Носительство генотипа CC полиморфизма T-786C гена eNOS3 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, синтаза оксида азота, эндотелин 1, ген, полиморфизм

Одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) признана артериальная гипертензия (АГ). Частота ее встречаемости при СД в два раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10–30% при СД 1 типа и 60–80% при СД 2 типа, при наличии ожирения – до 93% и до 40% у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [1]. При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта увеличивается в два – четыре раза, уремии и гангрены нижних конечностей – в 20 раз [2].

Артериальная гипертензия – многофакторное, полигенное заболевание. В настоящее время известно, что АГ на 30–50% обусловлена генетическими факторами. При этом большую роль играет аллельный полиморфизм генов, кодирующих факторы и функцию эндотелия.

В настоящее время исследователи все больше внимания уделяют роли эндотелиальных клеток в развитии органной патологии, в том числе АГ, а также в формировании диабетических микро- и макроангиопатий.

Многие авторы рассматривают дисфункцию эндотелия в качестве одного из основных механизмов развития АГ и ее осложнений.



С одной стороны, эндотелиальные клетки представляют мишень для гемодинамических факторов циркулирующей крови, с другой – сама АГ является фактором патологического воздействия на эндотелий сосудов: высокое гидравлическое давление механически повреждает клетки эндотелия и нарушает его синтетическую и сосудодвигательную функции [3].

Среди факторов, продуцируемых эндотелием и участвующих в регуляции артериального давления (АД), одним из важнейших считается оксид азота (NO). В физиологических условиях NO обладает вазодилатирующим эффектом. Кроме того, он способен модулировать высвобождение других вазоактивных медиаторов, ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов и макрофагов, продукцию эндотелина, подавлять экспрессию провоспалительных генов [4].

Образование NO в организме происходит из L-аргинина под воздействием синтазы оксида азота (NO-синтазы). Из трех известных форм данного фермента при изучении АГ и дисфункции эндотелия интерес представляет эндотелиальная NO-синтаза (eNOS3). Ген eNOS3 состоит из 26 экзонов, расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q36.1) [5]. В настоящее время наиболее изучены три варианта полиморфизма гена: G894T, 4b/a и T-786C.

Полиморфный участок T-786C расположен в промоторной области гена в положении 786 от участка инициации транскрипции и представляет собой однонуклеотидный полиморфизм ТС. Установлено, что наличие аллеля С в положении 786 приводит к снижению промоторной активности гена и уровня eNOS3, что обуславливает недостаточность синтеза и высвобождения NO [6]. Установлено, что полиморфизм С-786Т ассоциируется с коронарным вазоспазмом и ИМ в японской и украинской популяциях, сердечной недостаточностью у афроамериканцев и риском развития АГ у европейцев [7]. Наличие аллеля С и генотипа СС рассматривается как независимый фактор риска развития ИБС, ИМ в европейской [8, 9] и других популяциях [10, 11].

В развитии АГ и сосудистых осложнений СД имеет значение не только снижение вазодилатации, но и активация вазоконстрикции. Одним из самых мощных вазоконстрикторных факторов, продуцируемых эндотелием, признан пептид семейства эндотелинов эндотелин 1 (Э-1). Он комплексируется с эндотелиновым рецептором А на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, что при активации G-белков и фосфолипазы С приводит к повышению в них концентрации кальция и развитию вазоконстрикции. Описаны также провоспалительные, митогенные, проатеросклеротические эффекты Э-1. Повышенный уровень Э-1 обнаружен у больных АГ, ИБС, ИМ, СД [12, 13]. В работах отечественных исследователей отмечена корреляция уровня Э-1 с тяжестью АГ и диабетической нефропатии [14].

Анализ литературы свидетельствует, что однонуклеотидный полиморфизм гена Э-1 (EDN1), локализованного на хромосоме 6p24-23, заключающийся в замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198, приводит к повышению плазменного уровня Э-1. Наиболее высокая концентрация Э-1 характерна для носителей аллеля Asn, достоверно более низкая – для лиц с генотипом LysLys [7]. Доказана также ассоциация полиморфизма гена EDN1 с развитием АГ, хронической болезни почек [15] и диабетической ретинопатии [16] у больных СД, а также хронической сердечной недостаточности [17–19] и венозной недостаточности нижних конечностей [20].

В то же время необходимо отметить, что данные о влиянии генетических факторов на развитие АГ разных исследователей противоречивы. Это объясняется, с одной стороны, полигенностью

и многофакторностью патогенетических механизмов АГ, с другой стороны, популяционными различиями. Степень ассоциации одинаковых генетических маркеров в разных популяциях может значительно различаться, следовательно, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель настоящего исследования – выявить распределение частот аллелей и генотипов и ассоциацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asn гена EDN1 у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Обследовано 82 больных СД 2 типа с АГ второй и третьей степени. Средний возраст – $58,9 \pm 1,6$ года, длительность СД – $11,8 \pm 1,2$ года, индекс массы тела – $31,4 \pm 0,9$ кг/м². Все пациенты получали диетотерапию, сахароснижающие и антигипертензивные препараты.

При генотипировании группу контроля составили 12 человек без нарушений углеводного обмена и АГ. Группы исследования и контроля были сопоставимы по возрасту.

Перед проведением обследования все больные подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России.

Проведено общеклиническое и антропометрическое обследование, а также исследование углеводного и липидного обмена. Концентрацию Э-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (Biomedica Gruppe, Австрия). Идентификацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asn гена EDN1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов с применением стандартных наборов праймеров (НПФ «Литех», Россия). Визуализация продуктов амплификации выполнялась с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия в ультрафиолетовом свете.

эндокринология

Исследование альбуминурии (АУ) в разовой (утренней) порции мочи проводили на аппарате NусоCard (Норвегия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по уровню креатинина по формуле СКD-EPI (СКD-EPI-creat).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата «Валента» (Россия). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью манжеточной пробы при дуплексном сканировании плечевой артерии по методике D. Celermajer и соавт. (1992) на ультразвуковом сканере LOGIQbookXP (Китай).

Для статистической обработки данных использовали программу

STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверяли по критерию Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Коэффициент корреляции r рассчитывали методом Спирмена. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля и генотипа определяли как показатель отношения шансов (Odds Ratio – OR), значение которого рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа и АГ: уровень глюкозы крови натощак –

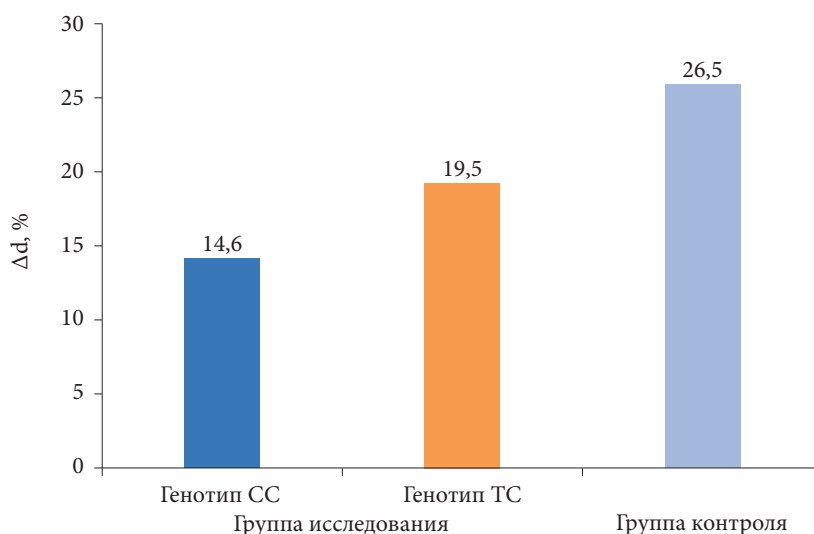
$7,8 \pm 0,4$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $9,7 \pm 0,3$ ммоль/л, гликированный гемоглобин – $8,1 \pm 0,3\%$. В липидном спектре выявлено превышение целевых значений общего холестерина – $5,9 \pm 0,3$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицеридов – $2,9 \pm 0,2$ ммоль/л. Уровень Э-1 – $1,76 \pm 0,09$ фмоль/мл (референсные значения менее 0,26 фмоль/мл), СКФ (по формуле СКD-EPI-creat, 2009) – $71,8 \pm 3,4$ мл/мин, АУ – 18,6 мг/л. У 19,5% больных последний показатель был более 20 мг/л. Диабетическая ретинопатия первой и второй стадии диагностирована у 21,9% пациентов, диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии – у 19,5%, макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз артерий нижних конечностей) – у 30,5% больных.

Согласно данным литературы, в европейской популяции частота встречаемости генотипов ТТ, ТС и СС в положении 786 гена eNOS3 варьируется – от 30 до 40%, от 41 до 52% и от 14 до 18% соответственно [10]. Согласно результатам нашего исследования, соотношение патологического генотипа СС в группах исследования и контроля составило 39,0 и 0% ($p < 0,05$), гетерозигот ТС – 61,0 и 100,0% соответственно ($p < 0,05$). Аллель Т выявлен у 61,1 и 100,0% ($p < 0,05$), аллель С – у 100,0 и 100,0% ($p > 0,05$) (табл. 1). Полученные данные позволяют сделать вывод об участии генотипа СС полиморфизма Т-786С гена eNOS3 в развитии АГ у пациентов с СД 2 типа.

При оценке ЭЗВД с проведением манжеточной пробы с реактивной гиперемией в группе исследования прирост диаметра плечевой артерии (Δd) у пациентов с генотипом СС составил $14,6 \pm 0,9\%$, с генотипом ТС – $19,5 \pm 1,1\%$ ($p = 0,009$), что достоверно отличалось от группы контроля ($p_1 = 0,002$ и $p_2 = 0,0234$) (рисунок). Значения Δd коррелировали с уровнем АУ ($r = -0,56$, $p = 0,0326$).

Таблица 1. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена eNOS3 в группах исследования и контроля, %

Аллель/генотип	Частота встречаемости		t	p	OR	
	группа исследования	группа контроля			абс.	95% ДИ
Аллель Т	61,00 ± 5,39	100,0	7,24	< 0,05	-	-
Аллель С	100,0	100,0	-	> 0,05	-	-
Генотип ТТ	0,0	0,0	-	> 0,05	-	-
Генотип ТС	61,00 ± 5,39	100,0	7,24	< 0,05	-	-
Генотип СС	39,00 ± 5,39	0,0	7,24	< 0,05	-	-



Показатель ЭЗВД у пациентов с СД 2 типа и АГ с полиморфизмом Т-786С гена eNOS3

эндокринология



При анализе распределения частоты генотипов и аллелей гена EDN1 у пациентов с СД 2 типа и АГ носительство мутантного аллеля Asn в гомозиготном состоянии (AsnAsn) составило 40,2%, в гетерозиготном (AsnLys) – 59,8%, генотип LysLys – 0%, аллель Lys – 59,8%, что достоверно не отличалось от группы контроля (табл. 2). Однако уровень Э-1 был в два раза выше у носителей аллеля Asn в гомозиготном состоянии, чем у носителей аллеля Asn в гетерозиготном состоянии – $2,03 \pm 0,16$ против $1,36 \pm 0,07$ фмоль/мл ($p = 0,00025$).

В ряде опубликованных исследований у больных СД 1 и 2 типов отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем Э-1, альбуминурией и протеинурией, отрицательная – между уровнем Э-1 и СКФ [21, 22].

В нашем исследовании показатель Э-1 достоверно коррелировал с уровнем АУ ($r = 0,49$, $p = 0,0477$). Корреляция с СКФ не зафиксирована.

При анализе результатов СМАД у пациентов с СД 2 типа и АГ индекс времени диастолического АД (ДАД) значительно превышал норму. Так, ДАД_{день} – $73,9 \pm 7,3\%$, ДАД_{ночь} – $87,3 \pm 7,1\%$, ДАД_{сут} – $75,1 \pm 7,0\%$. Отмечено также нарушение циркадного ритма АД в виде недостаточного снижения ДАД в ночные часы (профиль non-dipper – у 52,4%, night-picker – у 25,6%).

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена EDN1 в группах исследования и контроля, %

Аллель/ генотип	Частота встречаемости		t	p	OR	
	группа исследования	группа контроля			абс.	95% ДИ
Аллель Lys	$59,8 \pm 5,4$	$66,7 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	0,743	0,417–1,322
Аллель Asn	100,0	100,0	-	$> 0,05$	-	-
Генотип LysLys	0,0	0,0	-	$> 0,05$	-	-
Генотип AsnLys	$59,8 \pm 5,4$	$66,7 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	0,743	0,417–1,322
Генотип AsnAsn	$40,2 \pm 5,4$	$33,3 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	1,347	0,756–2,397

У пациентов с генотипом СС полиморфизма T-786C гена eNOS3 наблюдалось достоверное преобладание профиля non-dipper по сравнению с носителями генотипа TC – $62,5 \pm 8,5$ и $38,0 \pm 6,8\%$ соответственно ($p = 0,0271$), а также тенденция к повышению вариабельности систолического и диастолического АД в дневное и ночное время. Индекс времени ДАД_{сут} (гипер) был достоверно выше у носителей генотипа AsnAsn полиморфизма T-786C гена EDN1, чем у носителей генотипа AsnLys, – $89,8 \pm 7,2$ и $64,3 \pm 6,1\%$ ($p = 0,0084$).

Заключение

Результаты настоящего исследования подтвердили связь риска развития и прогрессирования АГ

с генами, кодирующими факторы эндотелия. Носительство генотипа СС полиморфизма T-786C гена eNOS3 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. У носителей генотипа AsnAsn полиморфизма Lys198Asn EDN1 отмечены достоверно более высокий плазменный уровень вазоконстриктора эндотелина 1, положительно коррелирующий с показателями альбуминурии, и выраженное нарушение суточного ритма артериального давления с преобладанием профиля non-dipper. ☼

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2013. Vol. 6. P. 327–338.
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017. С. 298–345.
- Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. № 3. С. 24–32.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА, 2017.
- Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтаза оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхальной астмы и гипертонической болезни // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 2. С. 226–232.
- Yoon Y., Song J., Hong S.H., Kim J.Q. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease // Clin. Chem. 2000. Vol. 46. № 10. P. 1626–1630.
- Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. 2014. Т. 24. № 3-4. С. 21–24.
- Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M. et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene // Clin. Chem. 2002. Vol. 48. № 7. P. 989–993.
- Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. № 3. P. 389–395.



10. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм Т-786С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // *www.umj.com.ua/article/2233/polimorfizm-t-786c-promotora-gena-endotelialnoj-no-sintazy-svyazs-effektivnostyu-tromboliticheskoj-terapii-u-pacientov-s-ostrym-infarktomiokarda*.
11. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. № 6. P. 628–634.
12. Мартынюк Т.В., Чазова Н.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан // *Системные гипертензии.* 2008. № 4. С. 3–6.
13. Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Балкарев И.М. и др. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией // *Клиническая нефрология.* 2009. № 3. С. 57–61.
14. Дедов И.И., Александров А.А., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия // *Кардиология.* 2005. Т. 45. № 6. С. 35–41.
15. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A. et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015. Vol. 7. ID 103.
16. Li H., Louey J.W., Choy K.W. et al. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Mol. Vis.* 2008. Vol. 14. P. 1698–1704.
17. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension // *Hypertension.* 2003. Vol. 41. № 1. P. 163–167.
18. Manea S.A., Robciuc A., Guja C., Heltianu C. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 407. № 3. P. 486–490.
19. Treiber F.A., Barbeau P., Harshfield G. et al. Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and blood pressure reactivity // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 4. P. 494–499.
20. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А. и др. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2015. № 4. С. 97–102.
21. Zeravica R., Ilincic B., Cabarkapa V. et al. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *Med. Pregl.* 2016. Vol. 69. № 5–6. P. 140–145.
22. Zanatta C.M., Veronese F.V., Loreto Mda S. et al. Endothelin-1 and endothelin a receptor immunoreactivity is increased in patients with diabetic nephropathy // *Ren. Fail.* 2012. Vol. 34. № 3. P. 308–315.

Genetic Aspects of Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

I.I. Dubinina, MD, PhD, Prof., S.V. Berstneva, PhD

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Contact person: Inessa I. Dubinina, inessadubinina@mail.ru

The Purpose. To study the frequency distribution of alleles and genotypes and to identify the association of polymorphic markers T-786C eNOS3 gene and Lys198Asp EDN1 gene with hypertension in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and methods. 82 patients with DM type 2 and hypertension 2–3 stage were examined. The study of carbohydrate, lipid metabolism, endothelin 1 (E-1) level, morning albuminuria (AU) test were done. Identification of polymorphic markers T-786C eNOS3 gene and Lys198Asp EDN1 gene was done by PCR-based assays. Blood pressure monitoring was performed using the apparatus 'Valenta'. Endothelium-dependent vasodilation (EDD) was assessed by D. Celermajer.

Results. The evaluation of laboratory parameters in patients with DM type 2 and hypertension revealed the excess of the target values of carbohydrate, lipid metabolism, increased E-1. When analyzing the frequency distribution of alleles and genotypes of the eNOS3 gene, the ratio of pathological CC genotypes in the group of patients with DM and control was: 39.0% and 0% ($p < 0.05$); heterozygote TC: 61.0% and 100.0% ($p < 0.05$); allele T was identified in 61.1% and 100.0%, respectively ($p < 0.05$). In the evaluation of EDD, Δd in patients with CC genotype was $14.6 \pm 0.9\%$, with TC genotype $19.5 \pm 1.1\%$ ($p = 0.009$). There were no differences in the frequency distribution of genotypes and alleles of the Lys198Asp EDN1 gene in patients with DM type 2 and hypertension and control group. At the same time, carriers of the AsnAsn genotype showed a significant increase of E-1 level, correlation of E-1 with AU and daily rhythm of blood pressure violations.

Conclusion. Presence of the CC genotype of the T-786C polymorphism eNOS3 gene is associated with the development of hypertension in patients with diabetes mellitus type 2.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide synthase, endothelin 1, gene, polymorphism

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIV Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2020», который пройдет с 27 по 29 февраля 2020 г.

Место проведения конгресса

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

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

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

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

ООО «МедЭкспо» | +7 495 114-54-25 | office@medexpo.pro

Научно-организационный комитет

197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГKB № 31, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. Телефон +7 812 235-24-16 | cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета

Егорова Александра Дмитриевна | +7 921 911-00-19 | a.egorova@cardiostim.ru

27 – 29.02.2020

**«Кардиостим» XIV Международный конгресс
по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное сообщество специалистов
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

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



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Расширение доказательной базы эффективности и безопасности базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М. Расширение доказательной базы эффективности и безопасности базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 31. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-31-18-26

Согласно результатам исследований, в России при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов составляет 9,7%, терапии готовыми смесями – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4%. Одним из ключевых барьеров, препятствующих своевременному назначению инсулина, является повышенный риск развития гипогликемии.

С ноября 2016 г. в России применяется новый базальный аналог инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Препарат отличается равномерным и пролонгированным профилем действия. Это обеспечивает снижение риска развития эпизодов гипогликемии.

В статье представлен обзор доказательной базы в отношении инсулина гларгин 300 ЕД/мл, в том числе результаты исследования BRIGHT и их субанализ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, инсулин гларгин, гларгин 300 ЕД/мл, исследование BRIGHT

Введение

Последние два десятилетия мировое сообщество столкнулось с пандемией хронических болезней. Речь, в частности, идет о таких заболеваниях, как сахарный диабет (СД), хронические болезни сердца, легких, почек. Нередко отмечается их сочетанное течение.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. в мире СД страдали 422 млн взрослых, что в четыре раза больше, чем в 1980 г. [1].

Из года в год число пациентов с диабетом неуклонно увеличивается, что в определенной степени связано с повышением численно-

сти и среднего возраста населения, популяции с избыточным весом или ожирением. При этом страны с низким и средним уровнем дохода по темпам прироста больных опережают страны с высоким уровнем дохода.

К 2045 г. эксперты Международной федерации диабета прогнозируют увеличение количества больных до 629 млн [2].

Россия входит в десятку стран с наибольшим числом пациентов с СД. По данным федерального регистра, в 2017 г. в нашей стране было 4,5 млн (3,06%) больных СД, из них с СД 1 типа – 256,1 тыс. (5,7%), с СД 2 типа – 4,1 млн (92,1%) [3].

Рост популяции больных, прежде всего с СД 2 типа, и частоты его хронических осложнений – одна из актуальных проблем здравоохранения. Самыми опасными последствиями заболевания являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно они являются основной причиной инвалидизации

и смерти пациентов. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. диабет унес 1,6 млн человеческих жизней против менее 1 млн в 2000 г. и занял седьмое место среди причин смертности.

Учитывая данные о взаимосвязи компенсации углеводного обмена и частоты развития сосудистых осложнений, а также об эффективности защите бета-клеток от воздействия проапоптотических стимулов, инсулинотерапию, при наличии показаний, можно рассматривать как наиболее эффективный вариант лечения СД 2 типа и единственно патогенетически обоснованный и жизненно необходимый при СД 1 типа.

Исследование ACHIEVE показало, что в России терапия базальным инсулином назначается при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 9,7%, готовыми смесями – при HbA1c 10,1%, в базис-болюсном режиме – при HbA1c 10,4%. Эти данные свидетельствуют о тенденции начинать инсулинотерапию только при HbA1c > 9,0% [4]. Такая клиническая инертность не позволяет достигать целевых значений гликемии даже при применении высокоэффективных препаратов.

Необходимо отметить, что первый аналог базального инсулина суточного действия – инсулина гларгин 100 ЕД действующего вещества в 1 мл раствора появился в 2000 г. (в России зарегистрирован в марте 2003 г.). Препарат позволил существенно расширить возможности управления СД. Так, в отличие от инсулина НПХ он обладает большей продолжительностью действия, ассоциируется с меньшей частотой гипогликемии, характеризуется равномерным высвобождением из подкожно-жировой клетчатки и сниженной вариабельностью [5]. Как следствие, существенно повышается качество жизни пациентов и их приверженность терапии. Минимальный риск гипогликемий и сердечно-сосудистая безопасность инсулина гларгин доказаны в исследовании ORIGIN [6].

Использование инсулина гларгин позволяет сократить расходы на лечение. Так, гларгин оказался экономически выгоднее детемира на 36–39% за счет продолжительности действия [7, 8].

Несмотря на эффективность, хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности инсулина гларгин 100 ЕД/мл, при титрации дозы риск гипогликемий увеличивался, а в ряде случаев длительность его действия не достигала 24 часов.

Дальнейшие разработки привели к появлению инновационной формы инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Новый препарат Туджео СолоСтар® применяется в России с ноября 2016 г.

Туджео СолоСтар®

В Туджео СолоСтар® в 1 мл раствора концентрация действующего вещества в три раза выше. Поэтому при введении одинакового количества единиц объем инсулина гларгин 300 ЕД/мл будет соответствовать одной трети объема инсулина гларгин 100 ЕД/мл. За счет уменьшения площади поверхности преципитата скорость высвобождения гларгина при введении 100 ЕД/мл меньше, чем при введении 100 ЕД/мл [9]. Как следствие, обеспечивается более равномерный фармакокинетический профиль и длительный период действия – до 36 часов [10].

Программа EDITION

Клиническую эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл сравнивали в программе EDITION [11–13]. EDITION – многоцентровое рандомизированное открытое шестимесячное клиническое исследование фазы IIIa. В него было включено более 3500 пациентов с неконтролируемым СД. EDITION состояло из четырех исследований. В исследованиях EDITION 1–3 участвовали пациенты с СД 2 типа (n = 2496), в исследовании EDITION 4 – больные СД 1 типа.

В исследованиях EDITION 1–3 не включали пациентов с уровнем

HbA1c менее 7,0%. В EDITION 1 ограничение по верхнему значению HbA1c составляло более 10%, EDITION 3 – более 11%.

Все исследования программы EDITION имели схожий дизайн. В исследование EDITION 1 были отобраны получавшие базальный инсулин короткого действия [11], в EDITION 2 – получавшие базальный инсулин в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами [12], в EDITION 3 – принимавшие только пероральные препараты [13].

В группу инсулина гларгин 300 ЕД/мл было рандомизировано 1247 пациентов, в группу гларгина 100 ЕД/мл – 1249.

В исследованиях EDITION 1–3 использовались модифицированные шприц-ручки. Дозу препарата титровали до достижения целевого диапазона гликемии натощак 4,4–5,6 ммоль/л.

Результаты трех исследований EDITION продемонстрировали сопоставимость эффектов инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл в достижении гликемического контроля. Уровень HbA1c в группах в среднем снизился на $1,02 \pm 0,03\%$ (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) $-0,08-0,07\%$). Необходимо также отметить, что через шесть месяцев группы оказались сопоставимыми по вариабельности гликемии натощак – $20,0 \pm 0,32\%$ для гларгина 300 ЕД/мл и $20,0 \pm 0,33\%$ для гларгина 100 ЕД/мл. Разница $0,02\%$ (95% ДИ $0,89-0,93$).

Несмотря на то что тяжелая гипогликемия встречалась редко, инсулин гларгин 300 ЕД/мл превосходил инсулин гларгин 100 ЕД/мл в отношении кумулятивного количества случаев ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии. Разница составила 14%. Так, в исследованиях EDITION 2 и 3 риск гипогликемии снизился на 23 и 25%, в EDITION 1 – всего на 5%. Уменьшение частоты гипогликемии отмечалось уже в первые восемь недель лечения, а также на протяжении всего периода лечения. Данный эффект можно объяснить фармакокинетическими и фармакодинамическими



особенностями инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

За период исследования доза базального инсулина увеличилась в обеих группах, особенно в первые 12 недель. Средняя доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл составила $0,85 \pm 0,36$ ЕД/кг/сут, инсулина гларгин 100 ЕД/мл – $0,76 \pm 0,32$ ЕД/кг/сут. Таким образом, в группе гларгина 300 ЕД/мл доза была больше на 12%. Данная тенденция наблюдалась во всех трех исследованиях EDITION. Полагают, что это может быть связано с более длительным депонированием инсулина гларгин 300 ЕД/мл в подкожной клетчатке и увеличением ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции.

Увеличение дозы препаратов могло повлиять на массу тела пациентов – $+0,51 \pm 0,10$ кг в группе гларгина 300 ЕД/мл и $+0,79 \pm 0,10$ кг в группе гларгина 100 ЕД/мл. В первом случае набор массы тела был меньше – разница составила 0,28 кг (95% ДИ -0,55– -0,01), $p = 0,039$.

Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех исследованиях EDITION. Нежелательные явления выявлены у 57,3% получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл и у такого же количества получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл. В группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл реакции в местах инъекций зафиксированы у 2,4% пациентов, в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – у 3,1%. Серьезные нежелательные явления – у 5,2% получав-

ших гларгин 300 ЕД/мл и у 5,0% получавших гларгин 100 ЕД/мл. В группе гларгина 300 ЕД/мл произошло четыре (0,3%) летальных исхода, в группе гларгина 100 ЕД/мл – три (0,2%). Необходимо отметить, что они не были связаны с приемом препаратов [11–13].

Таким образом, в исследованиях EDITION 1–3 инсулин гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл сахароснижающий эффект, но с меньшим риском развития гипогликемических состояний в течение суток и в ночное время, а также набора массы тела.

Оценка фармакологической активности

Фармакологическая активность инсулина гларгин 300 ЕД/мл была изучена R.H. Becker и соавт. В ходе клинического исследования пациентам с СД 1 типа ($n = 50$) вводили инсулин в дозе 0,4 ЕД/кг/сут на протяжении шести дней [14]. Выявлена низкая вариабельность концентраций инсулина, медленное кумулятивное действие линейно увеличивалось в течение 24 часов, срединное колебание средней концентрации составляло 3,3 (2,7–4,7) мкЕД/мл. Срединная вариабельность за 24 часа – 1,8 (1,6–2,1), перепад – 0,8 (0,6–1,1), колебание между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии – 0,6 (0,4–0,8). Средний показатель вариабельности за один день составил 17,4% с коэффициентом вариабельности дей-

ствия между участниками 34,8%. Следовательно, после введения инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдались низкие колебания концентраций с высоким уровнем воспроизводимости действия.

В другом исследовании R.H. Becker и соавт. [15] сравнили фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл в равновесном состоянии после введения один раз в сутки в течение восьми дней у пациентов с СД 1 типа (С-пептид плазмы $< 0,3$ нмоль/л). Для этого исследователи использовали эугликемический клэмп. На восьмой день после последнего введения инсулинов в дозе 0,4 ЕД/кг эугликемия сохранялась в течение 32,7 и 28,7 часа соответственно. При введении гларгина 300 ЕД/мл в дозе 0,6 ЕД/кг эугликемия сохранялась до 35,3 часа. Экспозиция инсулина гларгин 300 ЕД/мл характеризовалась более ровным распределением на протяжении всего периода клэмпа по сравнению с экспозицией инсулина гларгин 100 ЕД/мл. При введении 300 ЕД/мл жесткий гликемический контроль (≤ 105 мг/дл (5,9 ммоль/л)) удерживался на пять часов дольше (в среднем 30 часов), чем при использовании гларгина 100 ЕД/мл, также наблюдалась низкая 24-часовая и межсуточная вариабельность экспозиции.

Таким образом, в равновесном состоянии гларгин 300 ЕД/мл обладает более равномерным и пролонгированным фармакокинетическим профилем по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл.

Исследование BRIGТ и субанализ его результатов

Сравнение инсулина гларгин 300 ЕД/мл проводилось не только с базальными инсулинами первого поколения, но и с базальным инсулином второго поколения, в частности с инсулином сверхдлительного действия деглудек 100 ЕД/мл [16].

В прямом сравнительном рандомизированном контролируемом 24-недельном исследовании BRIGТ участвовали пациенты

Таблица 1. Алгоритм титрации инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек

Медиана трех последних измерений глюкозы плазмы натощак, ммоль/л	Изменение дозы, ЕД
$> 7,8$	+6
$> 6,7$ и $\leq 7,8$	+4
$> 5,6$ и $\leq 6,7$	+2
$\geq 4,4$ и $\leq 5,6$	0
$< 4,4$ или 1,0 (симптоматическая подтвержденная гипогликемия на предыдущей неделе)	-2 или на усмотрение исследователя

с неконтролируемым СД 2 типа, ранее не получавшие инсулин. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы гларгина 300 ЕД/мл ($n = 466$) и деглудека 100 ЕД/мл ($n = 463$). Оба препарата вводили в вечернее время. Дозу подбирали до достижения уровня глюкозы плазмы натощак 4,4–5,6 ммоль/л. Его пациенты измеряли самостоятельно. Схема подбора дозы базального аналога инсулина приведена в табл. 1. Дозу титровали не реже одного раза в неделю, но не чаще одного раза в три дня. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение уровня HbA1c через 24 недели по сравнению с исходными величинами. Через 24 недели в обеих группах отмечено сопоставимое снижение показателей HbA1c – с 8,7% в группе гларгина 300 ЕД/мл и 8,6% в группе деглудека 100 ЕД/мл до 7,0%. Наименьшие квадраты средних различий – 0,05% (95% ДИ -0,15–0,05), что свидетельствовало о не меньшей эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл ($p < 0,0001$). Доля пациентов с эпизодами гипогликемии и частота эпизодов гипогликемии через 24 недели в обеих группах были также сопоставимыми. Однако в период активной титрации дозы (до 12-й недели) доля пациентов с подтвержденной гипогликемией и частота эпизодов подтвержденной гипогликемии ($\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) в любое время суток были ниже в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Достижение целевой гликемии в период титрации дозы. В течение первых недель лечения базальным инсулином пациентам подбирают оптимальную дозу. Это очень важный период: от него зависит приверженность терапии [17]. Основная цель данного периода – достижение необходимых значений дозы инсулина и целевых показателей глюкозы [18]. Подбор дозы инсулина ограничен множеством факторов как со стороны пациента, так и со стороны врача [19]. Установлено, что развитие гипогликемических состояний в первые 12 недель от начала применения базальных инсулинов ассоциируется с увеличением общего риска таковых. Кроме того, невозможность достичь целевых показателей в период подбора дозы повышает риск их недостижения в будущем [18–21]. Дополнительный анализ результатов исследования BRIGNT на 12-й неделе показал, что число достигших уровня HbA1c $< 7,0\%$ было сопоставимым в обеих группах (рис. 1). В то же время доля пациентов, достигших данного показателя без гипогликемии, к 12-й не-

деле была выше среди получавших инсулин гларгин (рис. 2) [22]. На четвертой и восьмой неделях доля участников, которые достигли уровня глюкозы плазмы натощак $\leq 7,2$ ммоль/л (согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [23]),

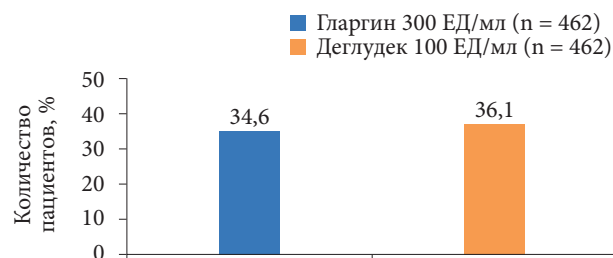


Рис. 1. Пациенты, достигшие HbA1c $< 7,0\%$ через 12 недель терапии

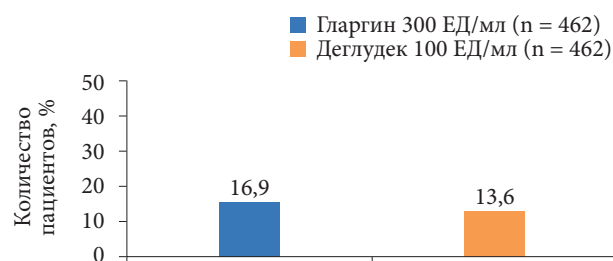


Рис. 2. Пациенты, достигшие HbA1c $< 7,0\%$ через 12 недель терапии без эпизодов подтвержденной гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л)

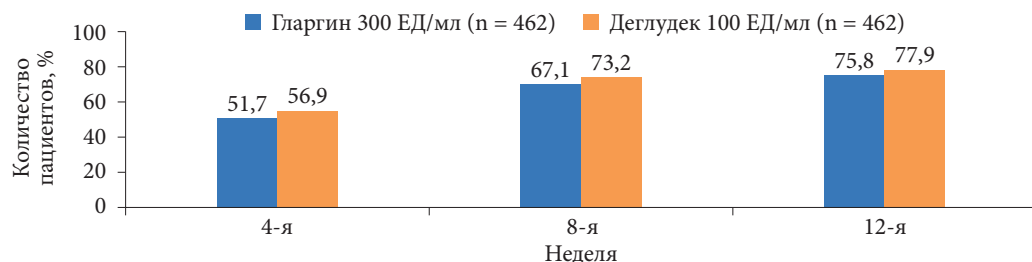


Рис. 3. Пациенты, достигшие HbA1c $\leq 7,2\%$ на фоне терапии

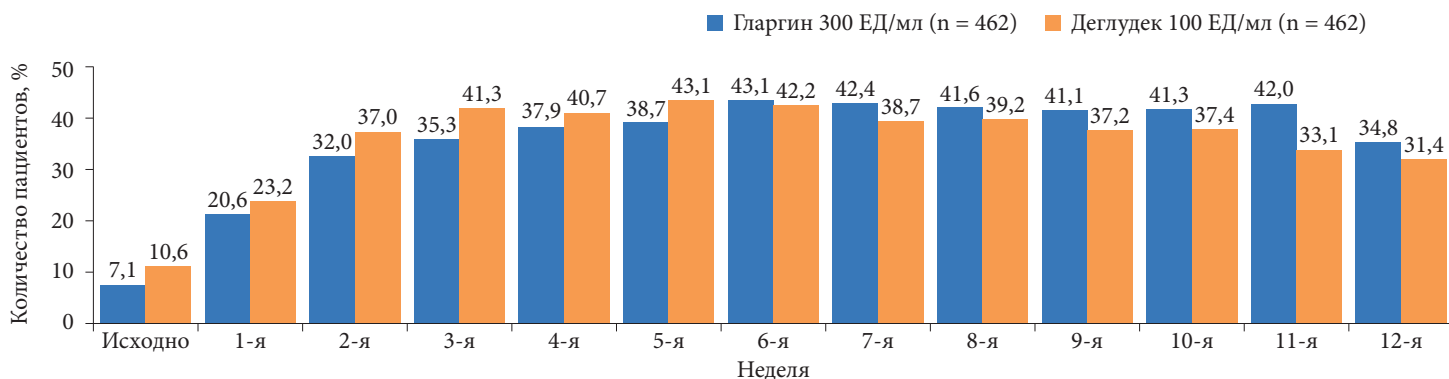


Рис. 4. Пациенты, достигшие HbA1c $\leq 7,2\%$ без подтвержденной гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л) на фоне терапии

Таблица 2. Характеристика подгрупп участников с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л или без таковой

Показатель	Подгруппа с гипогликемией	Подгруппа без гипогликемии
Средний возраст, лет	61,7 \pm 9,4	59,4 \pm 9,9
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	189 (40,2)	143 (31,5)
Средний ИМТ, кг/м ²	30,5 \pm 4,3	32,5 \pm 4,2
ИМТ < 30 кг/м ² , абс. (%)	243 (51,7)	142 (31,1)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	88,5 \pm 25,3	94,6 \pm 27,1
Средняя длительность диабета, лет	11,8 \pm 6,7	9,4 \pm 5,7
Использование препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов, абс. (%)	374 (79,6)	250 (55,1)

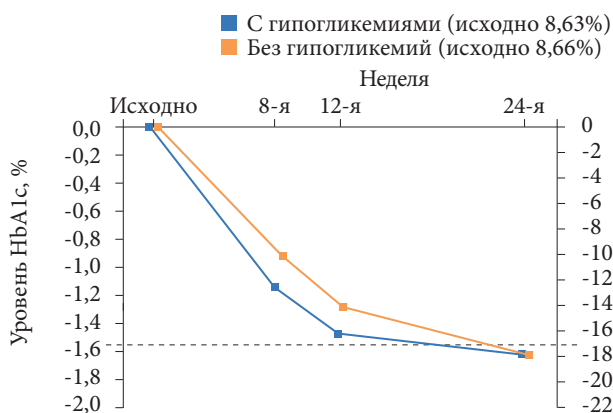


Рис. 5. Среднее изменение уровня HbA1c в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

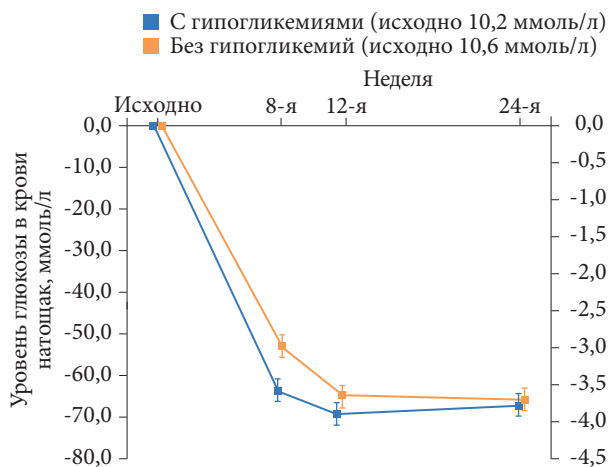


Рис. 6. Среднее изменение глюкозы в крови натощак в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

была больше среди получавших инсулин деглудек. На 12-й неделе значимых различий между группами уже не наблюдалось (рис. 3) [22]. На первой – пятой неделях исследования число достигших целевых значений гликемического контроля без гипогликемии было выше в группе инсулина деглудек. Аналогичных показателей пациенты группы гларгина достигли на 6–12-й неделях, что было обусловлено снижением частоты гипогликемий (рис. 4) [22].

Таким образом, в период активной титрации дозы инсулина риск гипогликемии был ниже у получавших гларгин. Меньший риск гипогликемии в этот период может способствовать повышению приверженности терапии [19]. Кроме того, на момент окончания периода титрации дозы более 75% пациентов достигли целевого значения глюкозы плазмы натощак [22].

Полученные данные свидетельствуют, что базальные аналоги инсулина второго поколения могут обеспечить более полноценную титрацию дозы для достижения целевой гликемии без повышения риска развития гипогликемических состояний.

Клиническая характеристика пациентов с гипогликемией и возможные исходы

Для клинической практики важно знать, какие пациенты с СД нахо-

дятся в зоне повышенного риска развития гипогликемий. Ответ на этот вопрос дал субанализ результатов исследования BRIGHT. Среди 929 больных 466 получили гларгин, 463 – деглудек. Завершили исследование 94,2% пациентов. Для оценки эффективности и безопасности получавшие гларгин и деглудек были объединены. Результаты проанализированы с помощью методов описательной статистики.

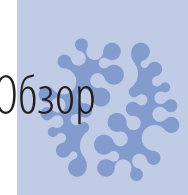
Участники исследования BRIGHT были разделены на две подгруппы: с ($n = 470$) и без гипогликемий ($n = 454$) в период титрации дозы. Подтвержденной считалась гипогликемия при $\leq 3,9$ или $< 3,0$ ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов, а также тяжелой гипогликемия, потребовавшая медицинской помощи [24].

Гипогликемия в период титрации выявлена у 470 (50,9%) пациентов. Среди них преобладали лица старшего возраста, с более низким индексом массы тела (ИМТ), выраженной нефропатией, большей длительностью диабета, а также получавшие препараты сульфонилмочевины и меглитиниды (табл. 2).

Установлено, что пациенты с гипогликемиями в период титрации достигали большего снижения HbA1c по сравнению с пациентами без гипогликемий (рис. 5). Тем не менее на 24-й неделе значимого различия в отношении снижения уровня HbA1c между подгруппами не наблюдалось. Аналогичные результаты получены при сравнении уровня глюкозы плазмы натощак и профиля вариабельности гликемии (рис. 6 и 7) [24].

Частота гипогликемий ($\leq 3,9$ или $< 3,0$ ммоль/л) на 13-й и 14-й неделях среди тех, у кого при титрации дозы была отмечена гипогликемия, была выше, чем у пациентов без гипогликемий в указанный период (рис. 8 и 9).

Таким образом, титрация базального инсулина в первые недели терапии имеет решающее значение для достижения целей гликемического контроля и улучшения отдаленных результатов.



При субанализе данных исследования BRIGHT также было установлено, что гипогликемии в период титрации ассоциируются с повышением риска развития гипогликемии в любое время суток в период поддерживающей терапии. Следовательно, уменьшение риска гипогликемий в период титрации позволяет снизить указанный риск в дальнейшем [24].

Эффективность и безопасность в некоторых группах пациентов

Пациенты с хронической болезнью почек

Распространенность хронической болезни почек среди больных СД 2 типа достигает 38%. Примерно у 20% из них отмечаются 3а и 4 стадии хронической почечной недостаточности [25]. Данная патология признана независимым фактором риска развития гипогликемий. Кроме того, хроническая болезнь почек увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Из-за повышенного риска гипогликемии и снижения почечного клиренса у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек следует проявлять осторожность при назначении некоторых сахароснижающих препаратов, включая инсулин [26]. В связи с этим важно было оценить безопасность и эффективность инсулинотерапии в данной популяции.

У пациентов с нарушением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²) при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровня HbA1c, чем при использовании инсулина деглудек. Различия средних по методу наименьших квадратов относительно инсулина деглудек -0,43% (95% ДИ -0,74– -0,12). При этом группы терапии не различались по частоте эпизодов гипогликемии (рис. 10) [27].

Пациенты пожилого возраста

Еще одной уязвимой группой являются лица старшей возраст-

ной группы. Неадекватный гликемический контроль в данной популяции ассоциируется с повышенным риском смерти [28]. Учитывая это, было проведено сравнение инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек в отношении снижения HbA1c и риска гипогликемии у пожилых пациентов с СД 2 типа. Гларгин обеспечивал сопоставимое с деглудеком снижение HbA1c в целом по группе пожилых пациентов. Однако у лиц 70 лет и старше отмечено достоверно большее снижение показателя на фоне инсулина гларгин

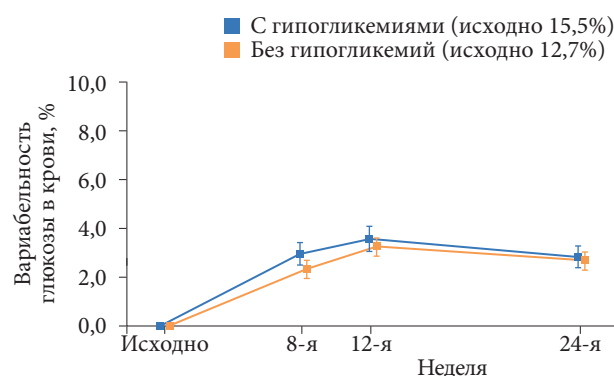


Рис. 7. Средняя вариабельность глюкозы в крови по результатам самоконтроля в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

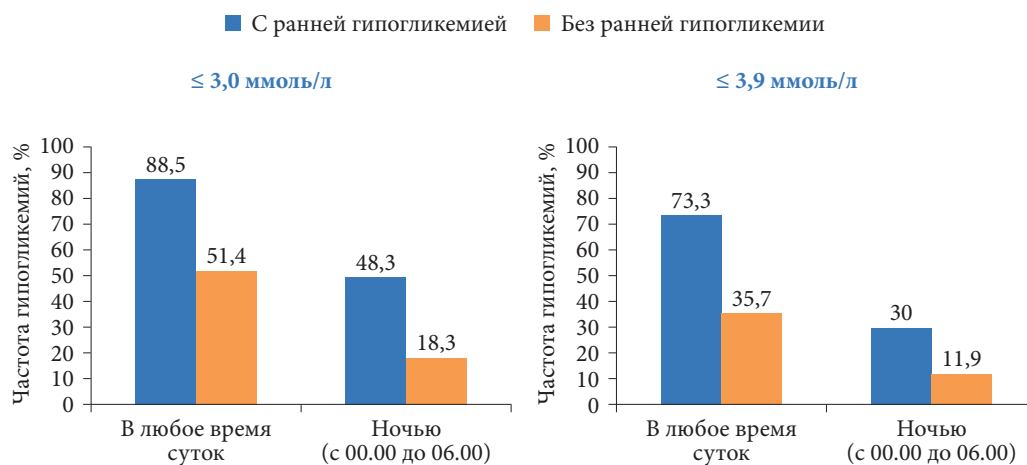


Рис. 8. Частота гипогликемий $\leq 3,9$ ммоль/л согласно Американской диабетической ассоциации во время поддерживающей терапии (13–24-я недели) у пациентов с и без гипогликемий в период титрации дозы

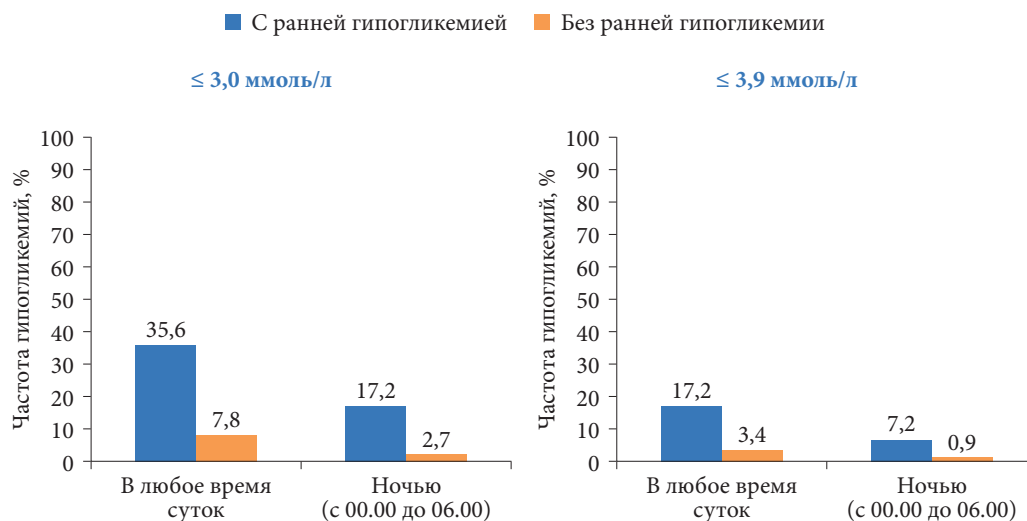


Рис. 9. Частота гипогликемий $\leq 3,0$ ммоль/л согласно Американской диабетической ассоциации во время поддерживающей терапии (13–24-я недели) у пациентов с и без гипогликемий в период титрации дозы

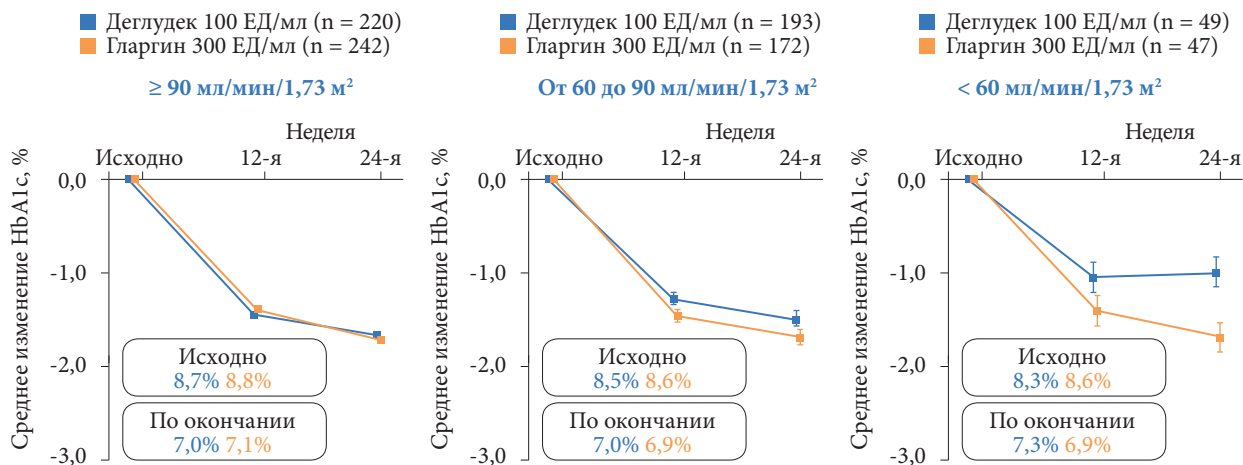


Рис. 10. Динамика уровня HbA1c в зависимости от расчетной СКФ

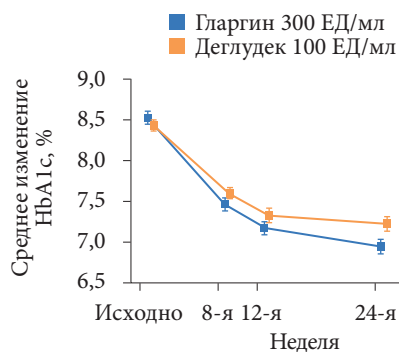


Рис. 11. Динамика HbA1c у пациентов с СД 2 типа в возрасте 70 лет и старше

300 ЕД/мл (рис. 11). Риск гипогликемии в обеих группах был сопоставимым [29].

Заключение

С ноября 2016 г. в Российской Федерации применяется новый базальный аналог инсулина, содержащий молекулу инсулина гларгин в концентрации 300 ЕД/мл. Увеличение концентрации действующего вещества привело к изменению фармакокинетики и фармакодинамики препарата и, следовательно, дополнительным клиническим пре-

имуществам. Речь, в частности, идет об увеличении длительности и более ровном профиле действия, имитирующем физиологическую секрецию инсулина. Это в свою очередь снижает риск развития гипогликемии.

Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают, что базальный аналог инсулина последнего поколения – инсулин гларгин 300 ЕД/мл обладает эффективностью и высоким профилем безопасности при лечении пациентов с сахарным диабетом. ☺

Литература

- Global report on diabetes. World Health Organization, 2018.
- Atlas Diabetes. International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels, 2017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
- Шестакова М.В. Программа Achieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 63–70.
- Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 2. P. 104–119.
- ORIGIN trial investigators, Gilbert R.E., Mann J.F. et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial // Diabetologia. 2014. Vol. 57. № 7. P. 1325–1331.
- Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.W., Neilson A.R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 48. № 2. P. 129–137.
- Guisola A., Llorente C., Rubio-Terres C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain // Rev. Esp. Econ. Salud. 2007. Vol. 6. P. 304–310.
- Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 9. P. 873–876.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар // grs.rosminzdrav.ru. Дата обращения к ресурсу 02.08.2016.
- Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 di-

- abetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
12. Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 12. P. 3235–3243.
 13. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 386–394.
 14. Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
 15. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units ·mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL-1 // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
 16. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R. et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 10. P. 2147–2154.
 17. Dalal M.R., Kazemi M., Ye F., Xie L. Hypoglycemia after initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes in the United States: implications for treatment discontinuation and healthcare costs and utilization // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34. № 9. P. 2083–2092.
 18. Owens D.R., Traylor L., Dain M.P., Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 2. P. 264–274.
 19. Russell-Jones D., Pouwer F., Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 3. P. 488–496.
 20. Mauricio D., Meneghini L., Seufert J. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 8. P. 1155–1164.
 21. Frier B.M., Landgraf W., Zhang M. et al. Hypoglycaemia risk in the first 8 weeks of titration with insulin glargine 100 U/mL in previously insulin-naive individuals with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 12. P. 2894–2898.
 22. Roussel R., Frias J.P., Westerbacka J. et al. Reaching ADA glycemic targets without hypoglycemia during titration with Gla-300 and IDeg in T2DM: exploratory analyses from BRIGHT // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 1090-P.
 23. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S61–S70.
 24. Harris S.B., Berard L., Westerbacka J. et al. Early hypoglycemia after initiation of second-generation basal insulin (BI) analogs: patient characteristics and clinical outcomes // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 1095-P.
 25. Wu B., Bell K., Stanford A. et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns – NHANES 2007-2012 // *BMJ Open. Diabetes Res. Care*. 2016. Vol. 4. № 1. P. e000154.
 26. Alsalhi M., Gerich J.E. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89. № 11. P. 1564–1571.
 27. Haluzik M., Philis-Tsimikas A., Bosnyak Z. et al. Differences in HbA1c-lowering effect and hypoglycemia risk between Gla-300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT trial // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 146-OR.
 28. Palta P., Huang E.S., Kalyani R.R. et al. Hemoglobin A1c and mortality in older adults with and without diabetes: results from the national health and nutrition examination surveys (1988–2011) // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 4. P. 453–460.
 29. Charbonnel B., Aroda V.R., Westerbacka J. et al. Differences in HbA1c reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 131-LB.

Expansion of Evidence Base of Efficacy and Safety of Basal Insulin Analogue Glargine 300 U/ml

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

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

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

According to the results of studies, in Russia, when initiating basal insulin therapy, the average level of glycated hemoglobin in patients is 9.7%, ready-mix therapy – 10.1%, basic bolus therapy – 10.4%. One of the key barriers preventing timely insulin administration is the increased risk of hypoglycemia.

Since November, 2016, a new basal insulin analogue glargine 300 U/ml has been used in Russia. The drug is being distinguished by uniform and prolonged action profile. This reduces the risk of hypoglycemia episodes.

The article presents an overview of the evidence base for insulin glargine 300 U/ml, including the results of the BRIGHT study and their sub-analysis.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, insulin glargine, glargine 300 U/ml, BRIGHT study



05/02/20

XVI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Научные руководители:

Ашот Мусаелович Мкртумян,

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России,
заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Нина Александровна Петунина,

доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный
специалист-эндокринолог Минздрава России по ЦФО, главный
внештатный консультант-эндокринолог Управления делами
Президента Российской Федерации

10.00–18.00

Москва, Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы,
малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65
Большой Каретный пер., д. 7 +7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

Реклама



Препараты сульфонилмочевины: кардио- и нефропротекция

Успешное управление сахарным диабетом 2 типа по-прежнему остается одной из основных проблем современной диабетологии. Это предполагает не только эффективность, но и безопасность лечения в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов в долгосрочной перспективе.

Рассмотрению актуальных подходов к выбору препарата сульфонилмочевины с учетом его потенциальных кардио- и нефропротективных возможностей был посвящен симпозиум компании «Сервье», организованный в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 24 мая 2019 г.).



Д.м.н., профессор
А.М. Мкртыумян

Одной из основных целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа является достижение целевых показателей углеводного обмена, чего можно добиться только с помощью многофакторного подхода. По словам профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ им. А.И. Евдокимова), руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслу-

Сульфонилмочевина в эпоху масштабного изучения сердечно-сосудистой безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа

женного врача РФ, д.м.н., гипергликемия является главной причиной развития и прогрессирования осложнений СД. Так, краткосрочная вариабельность глюкозы в крови и в большей степени долгосрочная (изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) ассоциированы с развитием сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии¹.

Следует учитывать, что СД 2 типа, как правило, манифестирует задолго до установления диагноза. И естественно, что еще задолго до постановки диагноза пациент испытывает деструктивное действие гипергликемии. Поэтому даже после назначенного лечения преодоление эффекта метаболической памяти может занять некоторое время.

В целом ряде исследований, проведенных с 2008 по 2016 г., продемонстрирована эффективность интенсифицированного терапевтического подхода к достижению целевых показателей углеводного обмена.

Необходимо отметить, что в 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейское агентство лекарственных средств ужесточили критерии регистрации антигипергликемических препаратов, внося требование по кардиоваскулярной безопасности. Как следствие, были проведены исследования кардиоваскулярной безопасности зарегистрированных и разрабатываемых лекарственных средств. Исследования в отношении ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA) доказали, что в целом препараты данной группы сопоставимы с плацебо по профилю кардиоваскулярной безопасности. В то же время, согласно результатам исследования SAVOR-TIMI, ингибитор ДПП-4 саксаглиптин статистически значимо повышал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Тщательный анализ полученных

¹ Jun J.E., Jin S.M., Baek J. et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. ID 70.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

данных позволил сделать вывод, что ингибиторы ДПП-4 не обладают преимуществом в отношении снижения риска госпитализаций по поводу СН и развития нефропатии²⁻⁴.

Оценке кардиоваскулярных исходов у пациентов с СД 2 типа на фоне ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) также было посвящено несколько масштабных исследований – EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI. Применение ингибиторов НГЛТ-2 сопровождалось значимым снижением частоты госпитализаций по поводу СН и случаев прогрессирования болезни почек.

Кардиоваскулярная безопасность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) оценивалась в исследованиях LEADER, EXSCEL, HARMONY, SUSTAIN. Полученные данные оказались неоднозначными, например в отношении риска развития диабетической ретинопатии. В исследовании SUSTAIN диабетическая

ретинопатия выявлена у 50 пациентов в группе семаглутида и 29 пациентов в группе плацебо. Аналогичная тенденция наблюдалась в исследовании LEADER. Так, диабетическая ретинопатия обнаружена у 106 пациентов в группе лираглутида и 92 пациентов в группе плацебо. В целом агонисты рецепторов ГПП-1 продемонстрировали преимущества в отношении снижения частоты наступления кардиоваскулярных событий, за исключением частоты госпитализаций по поводу СН⁵⁻⁷.

Не менее интересны результаты наблюдательного исследования CVD-REAL Nordic, включившего более 91 тыс. пациентов с СД 2 типа, в большинстве своем (75%) не имевших кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе. Установлено, что терапия ингибиторами НГЛТ-2 приводила к снижению риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний на 47%, частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 30%.

Однако преимущество ингибиторов НГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистой смертности было статистически значимым только при условии приема на исходном этапе производных сульфонилмочевины (ПСМ)⁸.

В эпоху широкомасштабных исследований новых классов препаратов должны ли производные сульфонилмочевины «сойти со сцены»? Играют ли они какую-либо роль в современной стратегии лечения СД 2 типа?

По словам докладчика, есть доводы за и против. К первым следует отнести эффективный контроль гликемии, снижение частоты микрососудистых осложнений (исследования ADVANCE, ADVANCE-ON и UKPDS), невысокую стоимость, а также низкую частоту гипогликемий при приеме ПСМ нового поколения⁹⁻¹¹. Ко вторым – противоречивые данные о положительном влиянии на сердечно-сосудистые исходы и смерть¹²⁻¹⁴.

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

³ 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.

⁴ Rosenstock J., Perkovic V., Alexander J.H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA[®]): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk // Cardiovasc. Diabetol. 2018. Vol. 17. № 1. ID 39.

⁵ Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.

⁶ Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 19. P. 1834–1844.

⁷ Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 13. P. 1228–1239.

⁸ 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.

⁹ Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A. et al. Estimating the effect of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 5. P. 973–984.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2013. Vol. 30. № 10. P. 1160–1171.

¹³ Rao A.D., Kuhadiya N., Reynolds K., Fonseca V.A. Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1672–1678.

¹⁴ Varvaki Rados D., Catani Pinto L., Reck Remonti L. et al. The association between sulphonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials // PLoS Med. 2016. Vol. 13. № 4. ID e1001992.



Поэтому один из выводов мета-анализа результатов исследований кардиоваскулярной безопасности ПСМ длительностью шесть месяцев и более указывает, что делать окончательное заключение о кардиоваскулярной безопасности ПСМ можно будет только после завершения исследований с долгосрочной оценкой кардиоваскулярных исходов¹⁵.

Гетерогенность результатов исследований ADVANCE, UKPDS и UKPDS с дополнительной фазой наблюдения, а также исследований ACCORD и VADT с оценкой макрососудистых исходов в общей сложности у 27 тыс. пациентов с СД 2 типа стала основанием для проведения метаанализа CONTROL¹⁶. Анализ данных показал, что более интенсивный контроль глюкозы был связан со снижением риска развития инфаркта миокарда на 14%, при снижении общего количества сердечно-сосудистых событий на 9%.

В ходе исследования, проведенного D.D. Shramm и соавт., оценивался риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний у 8220 больных СД 2 типа с инфарктом миокарда в анамнезе на фоне разных ПСМ. Препаратом сравнения был выбран метформин. Согласно полученным результатам, среди препаратов сульфонилмочевины только Диабетон МВ (гликлазид) способствовал снижению риска смерти¹⁷. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа по оценке риска развития гипогликемией при добавлении ПСМ к метформину, наилучшим профилем безопасности в отношении риска развития таковых обладает гликлазид (по сравнению с глипепиридом, глибенкламидом, глипизидом и плацебо)¹⁸.

Место производных сульфонилмочевины в современных алгоритмах лечения обозначено в рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2018 г. В них указано, что производные сульфонилмо-

чевины продолжают цениться за высокую эффективность и низкую стоимость. Не случайно в США на их долю приходится 31% от объема продаж диабетических препаратов, в Великобритании – 41–45%, в Нидерландах – 47%, а в исследованиях с оценкой кардиоваскулярных исходов – 41–51%^{19,20}.

Таким образом, при правильном выборе препарата сульфонилмочевины и назначении соответствующей дозы этот вариант терапии может быть приемлемым и оптимальным у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Профессор А.М. Мкртумян завершил свое выступление словами знаменитого американского ученого Стивена Ниссена: «В момент, когда мы начинаем лечить больного, заболевание уже достаточно выражено. Не существует такого понятия, как первичная профилактика. Это чистая фикция. Мы всегда проводим вторичную профилактику».



Д.м.н., профессор
О.М. Смирнова

Препараты сульфонилмочевины: история и современность

Профессор отдела кардиологии и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н. Ольга Михайловна СМЕРНОВА начала свое выступление с краткого экскурса в историю.

Впервые сахароснижающее действие производных сульфонилмочевины было отмечено в 1942 г. фран-

цузским врачом Марселем Жанбоном, который, применяя один из сульфаниламидных препаратов у больных брюшным тифом, отметил, что на фоне таковых развиваются состояния, напоминающие гипогликемию и купируемые внутривенным введением глюкозы. Далее французский эндокринолог Огюст Лубатье доказал, что применявшийся сульфаниламидный препарат, действительно, сти-

¹⁵ Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.

¹⁶ Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.

¹⁷ Schramm D.D. et al. Risk of death differs according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with diabetes and a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. Suppl. 1. Ehp. 414. P. 304.

¹⁸ Andersen S.E., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 82. № 5. P. 1291–1302.

¹⁹ Lipska K.J., Yao X., Herrin J. et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013 // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 4. P. 468–475.

²⁰ Sharma M., Nazareth I., Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. № 1. ID e010210.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

мулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В 1958 г. один из четырех препаратов первого поколения – Растинон (толбутамид) – был внедрен в клиническую практику. С 1969 по 1972 г. на фармацевтический рынок были выведены препараты второго поколения – глибенкламид, глипизид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, которые продолжают использоваться в настоящее время.

Препараты второго поколения сопоставимы по эффективности с препаратами первого поколения, однако их суточная доза в 50–100 раз меньше. Как следствие, они характеризуются более низкой частотой побочных эффектов. Сейчас препараты сульфонилмочевины первого поколения для лечения СД 2 типа в России не применяются.

Далее выступающая подробно остановилась на причинах развития осложнений СД. «Чем больше продолжительность гипергликемии, тем выше частота возникновения микро- и макрососудистых диабетических осложнений», – отметила О.М. Смирнова. Данная связь сохраняется даже после достижения гликемического контроля, что свидетельствует о наличии внутреннего механизма метаболической памяти, одной из при-

чин которого являются конечные продукты гликирования (КПГ).

КПГ – это гликированные белки, которые могут служить медиаторами метаболической памяти в связи с их усиленной выработкой в условиях гипергликемии и, как правило, медленного обмена. Повышение уровня КПГ может приводить к аномальному перекрестному сшиванию вне- и внутриклеточных белков и, как следствие, нарушению их структуры, а также функции²¹.

КПГ распознаются двумя классами рецепторов, которые либо активируют, либо подавляют образование реактивных форм кислорода. Развившийся окислительный стресс влияет на функцию сосудов и возникновение ишемической болезни сердца за счет повышения ригидности артерий, вазодилатации, кальциноза сосудов, развития атеросклероза, апоптоза гладких мышц и т.д.

Было высказано предположение, что ранняя гипергликемия приводит к пропорциональному увеличению образования КПГ и окислительного стресса. Со временем белки дыхательной цепи митохондрий становятся более гликированными и происходит повреждение митохондриальной ДНК. Это поддерживает цикл образования КПГ и окислительного стресса независимо от гипергликемии²².

Известно, что секреция инсулина является динамичным процессом, который регулируется разными факторами. Классическим механизмом считается глюкозо-индуцированная секреция инсулина: при проникновении глюкозы в бета-клетку меняется ее метаболизм, что обуславливает закрытие аденозинтрифосфатзависимых K⁺-каналов на мембране. Регуляторной субъединицей АТФ-зависимых K⁺-каналов признан SUR-1. Последний является основной мишенью ПСМ. Производные сульфонилмочевины меняют потенциал электрической мембраны, вольтажзависимые Са-каналы открываются, кальций проникает в клетку, происходит секреция инсулина.

Определен еще один путь секреции инсулина, через который в основном действует инкретин. Центральной точкой этого процесса считается белок Ерас2А. Это обменный белок, напрямую активируемый циклическим аденозинмонофосфатом и участвующий в обмене гуаниновых нуклеотидов с малой ГТФазой белка Rap1. Идентифицировано уже три подтипа данного белка.

В экспериментальном исследовании оценивалась секреция инсулина в клетках островков Лангерганса мышей при введении ПСМ (глибенкламида, глимепирида, гликлазида) и агонистов рецепторов ГПП-1. В отличие от гликлазида глибенкламид и глимепирид способны запускать Ерас2А-зависимый путь.

Следовательно, Диабетон МВ (гликлазид) – единственный препарат из группы ПСМ, который обладает электрогенным Ерас2А-независимым механизмом регуляции секреции инсулина, действуя лишь через аденозинтрифосфатзависимый калиевый канал, и, обратно связываясь с SUR-1, вызывает секрецию инсулиновых гранул.

С 1969 по 1972 г. на фармацевтический рынок были выведены препараты второго поколения – глибенкламид, глипизид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, которые продолжают использоваться в настоящее время. Препараты второго поколения сопоставимы по эффективности с препаратами первого поколения, однако их суточная доза в 50–100 раз меньше. Как следствие, они характеризуются более низкой частотой побочных эффектов

²¹ Fishman S.L., Sonmez H., Basman C. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review // Mol. Med. 2018. Vol. 24. № 1. ID 59.

²² Testa R., Bonfigli A.R., Prattichizzo F. et al. The 'metabolic memory' theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 5. ID E437.

Эндокринология



Другие ПСМ и инкретиномиметики характеризуются двойным механизмом влияния на секрецию инсулина и через АТФ-зависимый калиевый канал, и через Ерас2А-зависимый путь^{23, 24}, что может приводить к чрезмерно выраженному по силе и продолжительности воздействию, обуславливая повышение риска гипогликемии. ПСМ и ингибиторы ДПП-4 в лечении СД 2 типа – друзья или враги? Как показывают результаты работ японских исследователей, внедрение в 2009 г. в клиническую практику ингибиторов ДПП-4, в том числе в комбинации с ПСМ, привело к возрастанию количества случаев тяжелых гипогликемий. Наибольшее число гипогликемических состояний было зафиксировано при комбинации глибенкламида с ситаглиптином, минимальное – при комбинации гликлазида с ситаглиптином. В связи с получением указанных данных были обновлены клинические рекомендации. Теперь у пациентов на терапии ПСМ,

особенно у пожилых и/или пациентов с почечной недостаточностью, перед началом лечения ингибиторами ДПП-4 рекомендуется снизить дозу ПСМ и использовать глимепирид ≤ 2 мг/сут, гликлазид ≤ 40 мг/сут, глибенкламид $\leq 1,5$ мг/сут. Если после добавления в схему лечения ингибитора ДПП-4 оптимальный контроль гликемии не достигнут, следует рассмотреть возможность увеличения дозы ПСМ. В случае подтверждения эпизодов гипогликемий необходимо уменьшить дозу ПСМ. Комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и ПСМ целесообразна и оправдана при наличии резистентности бета-клеток к глюкозе, вторичной резистентности к пероральным сахароснижающим препаратам. Гликлазид (Диабетон МВ) уникален тем, что, воздействуя специфически только на АТФ-зависимые калиевые каналы бета-клетки, не активирует Ерас2А. Это обеспечивает снижение риска развития гипогликемий.

В 2018 г. К. Khunti и соавт. опубликовали данные систематического обзора, целью которого было определить, какое место в клинической практике занимают производные сульфонилмочевины²⁵. Были изучены результаты 628 рандомизированных клинических исследований, в которые были включены 575 734 пациента. На их основании авторы сформулировали следующие выводы:

- после 60 лет клинического применения и исследований преимущества и недостатки ПСМ хорошо известны;
- ПСМ – это эффективные препараты длительного применения без избыточного влияния на массу тела;
- ПСМ последнего поколения более безопасны в отношении гипогликемий;
- доступность и приемлемая цена, эффективность и безопасность оправдывают применение ПСМ у большинства пациентов и в любой системе здравоохранения.



К.м.н.
О.Ю. Сухарева

Нефропротекция как фактор снижения сердечно-сосудистого риска. Возможности препаратов сульфонилмочевины

Несмотря на определенные успехи в снижении частоты осложнений СД 2 типа, достигнутые за последние 20 лет, распространенность поражения почек у таких пациентов по-прежнему остается высокой. По данным, представленным в докладе ведущего научного сотрудника отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной

реабилитации НМИЦ эндокринологии, к.м.н. Ольги Юрьевны СУХАРЕВОЙ, практически 50% взрослых пациентов с СД 2 типа страдают диабетической нефропатией, у 31,6% лиц отмечаются проявления хронической болезни почек еще до постановки диагноза СД²⁶⁻²⁸. Сахарный диабет в сочетании с хронической болезнью почек ас-

²³ Zhang C.L., Kato M., Shibasaki T. et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs // Science. 2009. Vol. 325. № 5940. P. 607–610.

²⁴ Seino S., Zhang C.L., Shibasaki T. Sulfonylurea action re-revisited // J. Diabetes Investig. 2010. Vol. 1. № 1–2. P. 37–39.

²⁵ Khunti K., Chatterjee S., Gerstein H.C. et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 10. P. 821–832.

²⁶ Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // BMC Res. Notes. 2014. Vol. 7. ID 415.

²⁷ Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 2. P. 73–81.

²⁸ Gatwood J., Chisholm-Burns M., Davis R. et al. Evidence of chronic kidney disease in veterans with incident diabetes mellitus // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 2. ID e0192712.



Сателлитный симпозиум компании «Сервье»

социруется с повышенным риском инфаркта миокарда и смерти. Так, общая смертность возрастает почти в полтора раза²⁹.

При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне диабетической нефропатии риск развития почечной недостаточности увеличивается в два с половиной раза, сердечной недостаточности – в два раза³⁰.

Основные факторы, которые вовлечены в повреждение почек при сахарном диабете, взаимопроникающие и взаимодействующие. Свой вклад вносят ожирение, инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток, гипергликемия, артериальная гипертензия и, наконец, нарушение почечной гемодинамики, дисбаланс носящих сосудов почечного клубочка. В совокупности это приводит к изменению внутривенного давления, в почечном клубочке начинает преобладать процесс склероза³¹.

Маркерами нарушения функции почек выступают низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия. Они же являются независимыми факторами риска кардиоваскулярной смерти, особенно у пациентов с СД³².

Результаты исследования STENO-2 продемонстрировали значимость одномоментного интенсивного воздействия на несколько факторов риска – гипергликемию, ар-

териальную гипертензию, микроальбуминурию. Многофакторная интенсивная терапия почти в два раза снижала риск прогрессирования альбуминурии по сравнению со стандартной терапией. В то же время наблюдался остаточный риск нефропатии³³.

В исследованиях EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI продемонстрирована способность ингибиторов НГЛТ-2 не только снижать риск кардиоваскулярных событий, но и оказывать положительное влияние на почечные исходы у больных СД 2 типа. Это было подтверждено в исследовании CREDENCE, результаты которого продемонстрировали нефропротективный эффект ингибитора НГЛТ-2 в популяции с хронической болезнью почек с воспроизведением кардиопротективных преимуществ.

С точки зрения нефропротекции ингибиторы НГЛТ-2 показали более впечатляющие результаты по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1. Полученные в ходе исследований LEADER и SUSTAIN-6 данные по оценке развития или прогрессирования нефропатии позволяют предположить, что агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают нефропротективное воздействие преимущественно за счет уменьшения новых случаев развития стойкой макроальбуминурии^{5,6}.

В исследовании ADVANCE и его продленной десятилетней фазе – исследовании ADVANCE-ON – зафиксирована долгосрочная кардио- и нефропротекция интенсивной терапии с применением препарата Диабетон МВ.

Согласно результатам исследования ADVANCE, интенсивная стратегия, основанная на применении Диабетона МВ, способствовала снижению частоты развития альбуминурии на 9%, возникновения или прогрессирования нефропатии – на 21%, достижения терминальной стадии почечной недостаточности – на 65%, регрессу альбуминурии до первой степени – на 15%^{34,35}.

Кроме того, согласно данным исследования ADVANCE-ON, интенсивная терапия с применением Диабетона МВ приводила к снижению относительного риска развития патологии почек на 46% (95%-ный доверительный интервал 15–66%) без повышения риска наступления кардиоваскулярных событий и смерти, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском³⁶.

Основные результаты исследования ADVANCE-ON с оценкой контроля гликемии доказали преимущество интенсивной стратегии с помощью препарата Диабетон МВ, которая независимо от начального уровня HbA1c способствовала:

²⁹ Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9844. P. 807–814.

³⁰ Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M. et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171. № 21. P. 1920–1927.

³¹ Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // Nat. Rev. Nephrol. 2014. Vol. 10. № 2. P. 88–103.

³² Fox C.S., Matsushita K., Woodward M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9854. P. 1662–1673.

³³ Fioretto P., Dodson P.M., Ziegler D., Rosenson R.S. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions // Nat. Rev. Endocrinol. 2010. Vol. 6. № 1. P. 19–25.

³⁴ Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes // Kidney Int. 2013. Vol. 83. № 3. P. 517–523.

³⁵ 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.

³⁶ Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 15. P. 1392–1406.

эндокринология



- снижению уровня микро- и макрососудистых осложнений (первичная конечная точка) на 10%;
- микрососудистых событий на 14%;
- появления или ухудшения нефропатии на 21%;
- достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности на 65%.

Доказанные кардио- и нефропротективные эффекты гликлазида МВ стали основанием для его сохранения (наряду с ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1) в перечне приоритетных препаратов для терапии больных диабетом с хронической болезнью почек 1–3а степени (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²),

Согласно данным исследования ADVANCE-ON, интенсивная терапия с применением Диабетона МВ приводила к снижению относительного риска развития патологии почек на 46% (95%-ный доверительный интервал 15–66%) без повышения риска наступления кардиоваскулярных событий и смерти, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

что нашло отражение в последних отечественных алгоритмах оказания специализированной медицинской помощи больным сахар-

ным диабетом с комментарием, что, возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля³⁷.



Д.м.н., профессор
Т.Н. Маркова

Как отметила профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующая эндокринологическим отделением городской клинической больницы № 52, д.м.н. Татьяна Николаевна МАРКОВА, оптимальный антигипергликемический препарат должен характеризоваться высокой эффективностью, низким риском развития гипогликемических состояний, нейтральным воздействием на массу тела, хорошей

Препараты сульфонилмочевины: простая тактика в непростых ситуациях

переносимостью и влиять на дополнительные факторы, такие как функция бета-клеток, кардиоваскулярный риск³⁸.

Сложность с выбором антигипергликемического препарата, как правило, возникает у пожилых пациентов и лиц с коморбидными состояниями, больных MODY-диабетом (диабетом зрелого типа у молодых людей), в условиях ограниченного приема пищи, например во время священного для мусульман месяца Рамадан.

Согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи 2019 г., диагностические критерии СД у лиц пожилого возраста не отличаются от таковых для общей популяции. Однако на показатель HbA1c у них может влиять анемия, хроническая болезнь почек и т.д.

В алгоритмах также уточняется, что диета, назначенная для снижения массы тела, не должна влиять

на костную ткань, развитие саркопении, поступление витаминов.

При выборе медикаментозной терапии рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с низким риском развития гипогликемий.

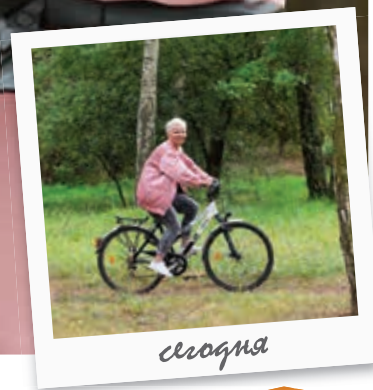
Метформин остается препаратом первого выбора для старта терапии у пациентов пожилого возраста, однако он снижает всасываемость витамина B₁₂³⁹.

С точки зрения безопасности более предпочтительными являются ингибиторы ДПП-4, однако они демонстрируют среднюю эффективность. На их фоне уровень HbA1c снижается на 0,5–1,0%. Более высокой эффективностью обладают ингибиторы НГЛТ-2. В то же время они способны повышать риск гиповолемии, генитальных инфекций, поэтому имеют ограничения по возрасту. Кроме того, препараты данной группы не показаны при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м².

³⁷ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2019.

³⁸ Zinman B., Skyler J.S., Riddle M.C., Ferrannini E. Diabetes research and care through the ages // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 10. P. 1302–1313.

³⁹ Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review // Intern. Emerg. Med. 2015. Vol. 10. № 1. P. 93–102.



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 S-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 1 типа; диабетический кетоацидоз, 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, хлорпромазин, глюкокортикостероиды, ритодрин, салбутамол, тербуталин (внутреннее введение). 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата ДИАБЕТОН® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.
АО «Сервье», 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru



Агонисты рецепторов ГПП-1 характеризуются низким риском гипогликемий, но используются в виде инъекций и имеют высокую стоимость.

Что касается производных сульфонилмочевины, то их следует назначать с осторожностью из-за риска гипогликемий, стартовать с половины дозы, ограничить применение глибенкламида. Последний не рекомендован для лечения пациентов пожилого возраста.

При переводе пациента на инсулин рекомендуется выбирать базальный инсулин или готовые смеси инсулина, избегая назначения их в базис-болюсном режиме. В исследованиях VADT, ACCORD, ADVANCE оценивалось влияние антигипергликемических препаратов на риск развития гипогликемий. Результаты, полученные в исследовании ADVANCE, свидетельствуют о преимуществах гликлазида МВ над другими РСМ в отношении частоты гипогликемических эпизодов.

Далее профессор Т.Н. Маркова рассмотрела подходы к выбору сахароснижающих препаратов в условиях ограниченного приема пищи и у больных MODY-диабетом. На данный момент времени в мире проживает порядка 1,1–1,5 млрд мусульман, в России – 16–20 млн. По данным эпидемиологического исследования EPIDIAR, среди мусульман 43% с СД 1 типа и 79% с СД 2 типа в период священного месяца Рамадан соблюдают пост. Во время поста у больных СД 1 типа риск тяжелых гипогликемий увеличивается в 4,7 раза, у больных СД 2 типа – в 7,5 раза, что требует коррекции сахароснижающей терапии.

Безусловно, выбор препарата для данной категории пациентов должен осуществляться с позиции безопасности в отношении риска развития гипогликемий.

В этой связи особый интерес представляют результаты исследования Ramadan, в котором Диабетон МВ продемонстрировал безопасность в отношении риска развития гипогликемий, сопоставимую с безопасностью ситаглиптина (частота развития гипогликемии 6,6 и 6,7% соответственно).

Одна из непростых ситуаций, с которой сталкиваются врачи-эндокринологи, – это распознавание MODY-диабета. Его распространенность невысока. В структуре СД на его долю приходится от 2 до 5% случаев. Это генетически обусловленное аутосомно-доминантным наследованием заболевание. Обычно оно дебютирует до 25 лет и характеризуется дисфункцией бета-клеток, мягким течением. На сегодняшний день выделено 13 подтипов MODY-диабета. MODY-диабет – это диагноз исключения. В трудных случаях прибегают к молекулярно-генетическому типированию.

Специалисты отмечают высокую чувствительность пациентов с MODY-диабетом к терапии РСМ. В большинстве случаев больные MODY-диабетом отвечают на терапию препаратами данного класса.

Наиболее частыми формами MODY-диабета считаются MODY-2, MODY-3 и MODY-1. MODY-2-диабет, который вызван мутацией гена GCK, встречается в 40–60% случаев. Для него характерно нарушение способности гексокиназы фосфорилировать глюкозу. Как правило, это пациенты с умеренной гипергликемией, которым в качестве терапии достаточно скорректировать образ жизни. Лечение возможно во время беременности и в пожилом возрасте.

В основе развития MODY-3-диабета, который встречается в 20–

25% случаев, лежит мутация гена HNF1A, в результате чего нарушается функционирование НГЛТ-2. Эта форма MODY-диабета начинается с легкой глюкозурии, преимущественного повышения постпрандиальной гликемии с дальнейшим развитием диабетических осложнений. Препаратами выбора для лечения таких пациентов являются производные сульфонилмочевины.

Более агрессивным течением отличается MODY-1-диабет, на долю которого приходится 10% случаев. В основе развития MODY-1-диабета лежит мутация гена HNF4A, который играет ключевую роль в развитии, дифференцировке и функционировании бета-клеток. MODY-1-диабет может развиваться стремительно – от бессимптомного течения до кетоацидоза. Пациентам с MODY-1-диабетом показано лечение препаратами сульфонилмочевины или инсулинотерапия⁴⁰.

Завершая выступление, профессор Т.Н. Маркова отметила, что, согласно отечественным алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., производные сульфонилмочевины характеризуются быстрым эффектом и способностью снижать HbA1c на 1–2% и заслуженно остаются востребованными.

Заключение

Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных сахароснижающих препаратов, производные сульфонилмочевины по-прежнему занимают важное место в алгоритмах ведения больных СД. Это объясняется не только их эффективностью, безопасностью, но и простотой применения, низкой стоимостью. 🌐

⁴⁰ Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленной мутацией в генах GCK, HNF1A, HNF4A // Personalized Medicine. 2017. Т. 1. № 1. С. 40–48.

III междисциплинарная научная
конференция Московского региона

4 февраля 2020 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Реклама



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



Как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 изменили парадигму лечения сахарного диабета 2 типа

Эффективность и безопасность лечения сахарного диабета 2 типа остаются актуальными вопросами эндокринологии. Новому патофизиологически обоснованному подходу к терапии заболевания был посвящен симпозиум «Как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 изменили парадигму лечения сахарного диабета 2 типа», организованный компанией «Лилли Фарма» в рамках межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы эндокринологии» (Ростов-на-Дону, 26 октября 2019 г.). В частности, на симпозиуме были представлены данные доказательной медицины об эффективности и безопасности агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Данный класс препаратов считается наиболее перспективным не только в отношении достижения целевых показателей гликемии, но и в отношении повышения приверженности лечению и снижения риска развития острых сердечно-сосудистых событий. Особый акцент был сделан на возможностях пролонгированной формы агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 дулаглутида.



Д.м.н., профессор
С.В. Воробьев

Негликемические эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

На данный момент времени установлены 11 патофизиологических механизмов сахарного диабета (СД) 2 типа. Агонисты рецепторов глюкаго-

ноподобного пептида 1 (ГПП-1) способны влиять на семь из них. Именно поэтому заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии и эндокринологическим отделением клиники Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Сергей Владиславович ВОРОБЬЕВ сфокусировал свое выступление на эффектах уникального агониста рецепторов ГПП-1 длительного действия дулаглутида (Трулисити). Результаты клинических исследований дулаглутида (Трулисити) свидетельствуют, что у больных СД 2 типа

препарат восстанавливает первую фазу инсулинового ответа и улучшает вторую фазу секреции инсулина¹.

Важным преимуществом дулаглутида (Трулисити) является то, что данный препарат можно вводить подкожно один раз в неделю. Кроме того, раствор не требуется перемешивать, он уже готов к применению. Пиковая концентрация Трулисити достигается через 48 часов после введения, период полувыведения составляет пять часов.

Сниженный почечный клиренс и низкий иммуногенный по-

¹ De la Peña A., Loghin C., Cui X. et al. Once-weekly dulaglutide 1.5 mg restores insulin secretion in response to intravenous glucose infusion // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 4. P. 517–523.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

тенциал также обуславливают превосходство дулаглутида над другими сахароснижающими препаратами.

Возможности дулаглутида изучались на разных этапах терапии СД 2 типа. Доказано, что дулаглутид в дозе 1,5 мг/нед обладает не меньшей эффективностью, чем лираглутид 1,8 мг/сут, и статистически более значимо снижает уровень глюкозы крови натощак по сравнению с инсулином гларгин и эксенатидом в дозе 1 мг два раза в день²⁻⁴. Кроме того, препарат более выражено снижает постпрандиальную гликемию, признанную важным фактором разрушения структуры эндотелия. Помимо снижения гликемии дулаглутид способен уменьшать массу тела при длительном применении, положительно влиять на сердечно-сосудистую систему, липиды, защищать клетки островкового аппарата поджелудочной железы. Это обусловлено такими эффектами ГПП-1, как стимуляция секреции инсулина, торможение продукции глюкагона, замедление опорожнения желудка и более быстрое насыщение.

Известно, что рецепторы ГПП-1 представлены во многих тканях организма⁵. Поэтому потенциальные пути влияния ГПП-1 на массу тела реализуются не только через желудочно-кишечный тракт, но и через задние отделы мозга и гипоталамические структуры, центры мотивации и вознаграждения, *nervus vagus*. Все это способствует снижению оксигенных факторов, аппетита, переходу белой жировой ткани в бурую, увеличению базального обмена, что в итоге приводит к изменению пищевого поведения пациентов с СД 2 типа⁶.

Метаболические изменения оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Речь, в частности, идет о снижении интенсивности атеросклеротического процесса, улучшении эндотелиальной функции, увеличении фракции сердечного выброса и снижении ишемии сердца. Это способствует снижению воспаления и увеличению количества адипонектина, а также повышению экскреции натрия и снижению объема циркулирующей крови⁶. Следовательно, аналоги ГПП-1 можно рассматривать как одни

из наиболее перспективных кардиопротективных сахароснижающих препаратов.

Глюкагоноподобный пептид 1 положительно воздействует на печень. Это реализуется за счет уменьшения фиброза печени, ингибирования секреции хиломикронов, снижения циркуляции триглицеридов и увеличения оксигенации гепатоцитов. Полагают, что эффект агонистов рецепторов ГПП-1 в отношении уменьшения стеатоза печени, воспаления и поражения гепатоцитов может отражать непрямой эффект снижения массы тела на синтез липидов, оксигенацию гепатоцитов и фиброз печени⁵.

Назначение агонистов рецепторов ГПП-1 лицам с СД 2 типа и ожирением часто сопровождается снижением местного и системного воспаления. Считается, что это может достигаться за счет активации Т-киллеров, выработки фактора роста, фибробластов, а также секреции ГПП-1 энтеро-эпителиальными клетками в ответ на поступление нутриентов, стимуляцию цитокинами, особенно интерлейкином 6, метаболитами кишечных бактерий.

Немаловажное значение придается способности ГПП-1 влиять на костный метаболизм. Эффекты ГПП-1 на кость могут быть связаны с препятствованием процессу резорбции костной ткани, повышением дифференцировки остеобластов и соответственно уменьшением дифференцировки остеокластов, что способствует увеличению минеральной плотности костной ткани.

Таким образом, патогенетическое действие ГПП-1 не ограни-

Патогенетическое действие ГПП-1 не ограничивается стимуляцией секреции инсулина, торможением продукции глюкагона, улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением продукции глюкозы печенью, замедлением опорожнения желудка, уменьшением потребления пищи. ГПП-1 и, следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают положительное влияние на целый ряд органов и систем, прежде всего на сердечно-сосудистую систему

² Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial // Lancet. 2014. Vol. 384. № 9951. P. 1349–1357.

³ Giorgino F, Benroubi M., Sun J.H. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 12. P. 2241–2249.

⁴ Wysham C., Blevins T., Arakaki R. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2159–2167.

⁵ Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 // Cell Metab. 2018. Vol. 27. № 4. P. 740–756.

⁶ Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns // Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018. Vol. 29. № 4. P. 238–248.

эндокринология



чивается стимуляцией секреции инсулина, торможением продукции глюкагона, улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением продукции глюкозы печенью, замедлением опорожнения желудка, уменьшени-

ем потребления пищи. ГПП-1 и, следовательно, агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают положительное влияние на целый ряд органов и систем, прежде всего на сердечно-сосудистую систему.

«Используя агонисты ГПП-1, мы не только лечим сахарный диабет, но и осуществляем профилактику сердечно-сосудистых событий», – подчеркнул профессор С.В. Воробьев, завершая выступление.



Д.м.н., профессор
Т.Ю. Демидова

На протяжении последних десятилетий противодиабетические стратегии продолжают систематизироваться, вносятся коррективы в персонализированный подход к лечению больных. Как отметила заведующая кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, важные события, в том числе связанные с появлением данных доказательной медицины в отношении агонистов рецепторов ГПП-1, изменили парадигму лечения СД 2 типа. Так, целью лечения теперь является не просто поддержание целевой гликемии, но и увеличение продолжительности жизни пациентов, предупреждение развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний. Исследования последних лет показали, что существуют две группы препаратов, способных снижать

Как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 изменили парадигму лечения СД 2 типа

риск развития сердечно-сосудистых событий, – агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). Это нашло отражение в консенсусе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) 2018 г. Так, согласно документу, предпочтительными классами препаратов у больных СД 2 типа с состоявшимся атеросклеротическим заболеванием или хронической болезнью почек (ХБП) считаются агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2.

Персонализированный подход к выбору сахароснижающих препаратов стал основой обновленных алгоритмов оказания медицинской помощи больным диабетом, предложенных в 2019 г. Российским эндокринологическим обществом⁷. В них, в частности, указано, что агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) и ингибиторы НГЛТ-2 рекомендованы в качестве вторичной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, а также у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета 2019 г. также отме-

чается, что для больных диабетом с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, впервые начинающих сахароснижающую терапию, предпочтительна монотерапия агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами НГЛТ-2 с последующим добавлением метформина при недостижении целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Если пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний получают метформин, следует рассмотреть возможность добавления в схему лечения агониста рецепторов ГПП-1 или ингибитора НГЛТ-2. Необходимо подчеркнуть, что из двух групп препаратов именно агонисты рецепторов ГПП-1 воздействуют на максимальное количество звеньев патогенеза СД 2 типа и хорошо сочетаются с разными классами сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы НГЛТ-2.

Класс агонистов рецепторов ГПП-1 неоднороден: одни препараты разработаны на основе человеческого ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид), другие – молекулы эксендина 4 (эксенатид)⁸. Они различаются по молекулярной массе, длительности действия, кратности введения и самое главное – по конечным твердым точкам.

⁷ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., 2019.

⁸ Madsbad S., Kielgast U., Asmar M. et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists – available efficacy and safety data and perspectives for the future // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 5. P. 394–407.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

Эффективность дулаглутид (Трулисити) оценивалась в программе клинических исследований AWARD фазы III, в которой участвовали более 6 тыс. пациентов с СД 2 типа. Дулаглутид применяли как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами и прандиальным инсулином (в сочетании с метформином и без него). В исследованиях AWARD 1–7, 10 сравнивали терапии дулаглутидом с плацебо, метформином, ситаглиптином, эксенатидом (применяли два раза в день), лираглутидом, инсулином гларгин. Их продолжительность составила от 26 до 104 недель^{2–4, 9–12}.

Согласно полученным результатам, дулаглутид в дозе 1,5 мг превзошел все сахароснижающие препараты, в том числе инсулин гларгин, по основному критерию – снижение HbA1c (в среднем -1,5%).

В исследованиях AWARD 1–6 терапия дулаглутидом в дозе 1,5 мг способствовала достоверному снижению массы тела – от 0,87 до 3,03 кг в зависимости от фоновой терапии^{2–4, 9–11}.

Сокращение частоты гипогликемических эпизодов также является одним из ключевых моментов при выборе терапии. Установлено, что по данному показателю дулаглутид был сопоставим с лираглутидом и ситаглиптином и более безопасным по сравнению с эксенатидом и инсулином гларгин в составе разных схем лечения.

Во всех исследованиях дулаглутид (Трулисити) продемонстрировал хорошую переносимость. Наиболее частые нежелательные явления отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея и рвота. Однако эти побочные эффекты носили временный характер.

Безусловно, решение проблемы эффективного лечения СД 2 типа в клинической практике связано с приверженностью больных рекомендованной терапии, особенно при использовании инъекционных препаратов. Основные барьеры, препятствующие началу терапии базальным инсулином и приверженности ей, могут быть преодолены с помощью дулаглутид (Трулисити). Дулаглутид удобен и прост в применении – вводится один раз в неделю подкожно с помощью шприц-ручки.

Кроме того, дулаглутид позволяет снизить массу тела и характеризуется низким риском гипогликемий.

Перечисленные преимущества дулаглутид могут способствовать улучшению приверженности лечению.

В исследовании AWARD 2 дулаглутид сравнивали с инсулином гларгин³. Длительность наблюдения составила 78 недель. Оба препарата применяли с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами. В группе дулаглутид 1,5 мг/нед достоверно большее число пациентов достигли целевого значения HbA1c (< 7,0 и < 6,5%) как через

52 недели, так и через 78 недель терапии при меньшем количестве инъекций.

Анализ результатов исследования показал, что дулаглутид положительно влияет на массу тела. Так, в группах дулаглутид отмечено статистически значимое снижение массы тела по сравнению с группой базального инсулина.

Дулаглутид также продемонстрировал лучший профиль безопасности. В группах дулаглутид (Трулисити) частота симптоматических и ночных гипогликемий была достоверно ниже.

В исследовании AWARD 6 получены данные о сопоставимой эффективности дулаглутид (Трулисити) в дозе 1,5 мг и лираглутида в дозе 1,8 мг в снижении уровня HbA1c^{2, 13, 14}. Длительность исследования составила 26 недель. В качестве комбинированной конечной точки выбраны HbA1c < 7,0%, отсутствие увеличения массы тела и случаев гипогликемий. Количество пациентов, достигших к концу исследования комбинированной конечной точки, также было сопоставимым – 58% в группе дулаглутид (Трулисити) и 61% в группе лираглутида. Важно, что в группе дулаглутид для достижения конечной точки потребовалось меньше инъекций².

По словам профессора Т.Ю. Демидовой, приверженность терапии – самый долгосрочный критерий результата лечения. Н. Gelhorn и соавт. (2015) установили: более чем в два раза больше пациентов готовы выполнять инъекции

⁹ Umpierrez G., Tofé Povedano S., Pérez Manghi F. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2168–2176.

¹⁰ Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 2149–2158.

¹¹ Jendle J., Blonde L., Rosenstock J. Better glycaemic control and less weight gain with once weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both combined with thrice daily lispro, in type 2 diabetes (AWARD-4) // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. Suppl. 1. P. S23–S24.

¹² Ludvik B., Frias J.P., Tinahones F.J. et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6. № 5. P. 370–381.

¹³ Buse J.B., Nauck M., Forst T. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study // *Lancet*. 2013. Vol. 381. № 9861. P. 117–124.

¹⁴ Pratley R.E., Nauck M.A., Barnett A.H. et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. Vol. 2. № 4. P. 289–297.

Эндокринология



екции Трулисити, чем инъекции лираглутида, – 77 против 31%¹⁵. Данные показатели прежде всего были связаны с удобством применения препарата Трулисити – один раз в неделю в любое время суток подкожно с помощью шприц-ручки. Шприц-ручка проста в применении, оснащена иглой и сигнальной системой для подтверждения введения дозы препарата. Согласно результатам исследований, 99% пациентов с СД 2 типа отмечали простоту введения препарата, 97% – были готовы продолжать использовать препарат Трулисити¹⁶.

Особый интерес представляет возможность применения агониста рецепторов ГПП-1 в комбинации с ингибитором НГЛТ-2. Установлено, что первый усиливает экскрецию инсулина, замедляет скорость опорожнения желудка и снижает массу тела, второй – способствует экскреции глюкозы с мочой. Кроме того, препараты обоих классов снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний¹⁷.

Результаты исследования ADWARD 10 свидетельствуют, что добавление

Решение проблемы эффективного лечения СД 2 типа в клинической практике связано с приверженностью больных рекомендованной терапии, особенно при использовании инъекционных препаратов. Основные барьеры, препятствующие началу терапии базальным инсулином и приверженности ей, могут быть преодолены с помощью дулаглутида (Трулисити). Дулаглутид удобен и прост в применении – вводится один раз в неделю подкожно с помощью шприц-ручки

дулаглутида (Трулисити) к комбинации ингибитора НГЛТ-2 и метформина статистически значимо ($p < 0,0001$) увеличивало число пациентов, достигших целевого уровня $HbA1c < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ (71 и 50%), по сравнению с добавлением плацебо. Помимо этого при добавлении Трулисити отмечалось более выраженное снижение массы тела – $-3,1 \text{ кг}^{12}$.

Полученные в ходе исследований данные позволили внести обновления в инструкцию по медицинскому

применению препарата Трулисити: препарат можно применять не только у больных СД 2 типа с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у пациентов с сердечной недостаточностью первого и второго функционального класса, у пациентов с хронической болезнью почек тяжелой и среднетяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации $> 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$). Кроме того, его можно использовать в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2.



Д.м.н.
М.Ш. Шамхалова

Сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек: оптимальный подход к терапии

В мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Согласно данным, представленным заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ), д.м.н. Минары Шамхаловой ШАМХАЛОВОЙ, каждый десятый человек на планете живет с указанной патологией. При этом смертность от ХБП с 2005 по 2015 г. возросла с 0,9 до 1,2 млн случаев^{18, 19}. Финансовое бремя на лечение относительно малочисленной группы пациентов с терминальной стадией

¹⁵ Gelhorn H.L., Poon J.L., Davies E.W. et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in the UK // Patient Prefer. Adherence. 2015. Vol. 9. P. 1611–1622.

¹⁶ Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G. et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naive patients with type 2 diabetes // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 5. P. 1071–1079.

¹⁷ 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.

¹⁸ Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 7. P. e0158765.

¹⁹ GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10053. P. 1459–1544.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

ХБП в развитых странах составляет 2–3% ежегодного бюджета здравоохранения.

Установлено, что СД занимает лидирующие позиции среди причин развития патологии почек. По данным USRDS 2018 г., распространенность терминальной почечной недостаточности вследствие диабета в ряде стран превышает 60%, в России достигает 18%. Несмотря на позитивный тренд по снижению распространенности осложнений диабета в США, популяция пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) продолжает увеличиваться.

Аналогичная ситуация наблюдается в Российской Федерации. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, успех в введении пациентов не снижает риск ТПН, однако это позволяет отсрочить ее развитие соответственно возрасту больного и длительности заболевания.

При общем возрастании распространенности ХБП анализ распределения по стадиям указывает на улучшение диагностики осложнения.

В 2002 г. NKF был предложен наднephрологический термин «хроническая болезнь почек», объединяющий заболевания почек с известной причиной или патологией, сопровождающиеся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех месяцев и более в отсутствие лабораторно-инструментальных признаков поражения почек. Определение ХБП требует измерения СКФ и альбуминурии (АУ) в течение трех месяцев как минимум дважды. Для надзора системы здравоохранения за ХБП одиночные измерения креатинина и альбуминурии у пациентов в стабильных ам-

булаторных условиях представляется приемлемым компромиссом, обеспечивающим реалистическую оценку, несмотря на изменчивость этих показателей под влиянием ряда факторов (питания, физической активности, состояния гидратации и др.). Следует обратить особое внимание на то, что популярные формулы расчета СКФ имеют ограничения для очень пожилых людей, лиц с низкой мышечной массой, при крайних размерах тела.

Принятие новой классификации ХБП потребовало коррекции формулировки диагноза «диабетическая нефропатия» с указанием стадии ХБП⁷:

- диабетическая нефропатия, ХБП С1 (2, 3, 4) А2;
- диабетическая нефропатия, ХБП С1 (2, 3, 4) А3;
- диабетическая нефропатия, ХБП С5 (заместительная почечная терапия);
- диабетическая нефропатия, ХБП С3 (4) А1 (при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² даже в отсутствие признаков поражения почек).

В случае нормализации показателей АУ на фоне нефропротективной терапии у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется следующая формулировка диагноза – диабетическая нефропатия, ХБП С1 (2) А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

Следует отметить, что экскреция альбумина с мочой высоко вариабельна и при СД 2 типа не всегда синхронизирована с изменением фильтрационной функции почек. Поэтому считается предпочтительной оценка соотношения экскреции альбумина и креатинина в утренней порции мочи.

По словам М.Ш. Шамхаловой, за последние годы у больных диабе-

Появление сахароснижающих препаратов с принципиально новыми механизмами действия, к которым относятся ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1, позволяет выработать оптимальную лечебную тактику для предупреждения и лечения диабетической нефропатии

том все чаще выявляется новый фенотип ХБП – так называемая нормоальбуминурическая нефропатия. Показательны данные по США с 1988 по 2014 г. среди взрослых с СД старше 20 лет – участников программы NHANES, распространенность АУ прогрессивно снижалась с годами с 20,0 до 15,9% (p < 0,001). В то же время снижение СКФ нарастало с 9 до 14%, особенно менее 30 мл/мин/1,73 м². В случае АУ эти результаты можно объяснить улучшением контроля гликемии, артериального давления, липидов, блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В отношении снижения СКФ этих объяснений недостаточно²⁰.

Доказано, что низкая СКФ и АУ, особенно у больных СД, – независимые факторы сердечно-сосудистой смерти²¹. Безусловно, почечные и сердечно-сосудистые заболевания следует рассматривать во взаимосвязи. Установлено, что пациенты с СД и ХБП в шесть раз чаще умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, чем от ТПН. Согласно данным Шведского национального диабетического регистра, наиболее высокая общая и сердечно-сосудистая смертность на фоне снижения почечной функции у лиц с СД 2 ти-

²⁰ Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N. et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014 // JAMA. 2016. Vol. 316. № 6. P. 602–610.

²¹ Fox C.S., Matsushita K., Woodward M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9854. P. 1662–1673.



па моложе 55 лет²². Аналогичные данные, полученные по результатам анализа Федерального регистра СД, могут свидетельствовать о неслучайном их характере и необходимости более агрессивного контроля факторов риска в этой популяции.

В крупных исследованиях RENAAL, IDNT, ALTITUDE с участием больных СД 2 типа и ХБП доказано, что при диабетической болезни почек хроническая сердечная недостаточность отмечается чаще, чем сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда. Этот показатель заслуживает особого внимания, он трудно поддается контролю даже при жестком удержании целевых показателей основных факторов риска – АУ, липидов низкой плотности, артериального давления, гликированного гемоглобина.

Пациенты с диабетом и ХБП находятся в зоне нефрокардиального континуума. Среди нефрокардиальных синдромов наиболее значимым для наших пациентов является нефрокардиальный синдром четвертого типа, когда первичная патология почек активизирует классические и неклассические факторы риска, такие как анемия, уремия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гиперволемиа, хроническое воспаление, электролитные нарушения и др.

Синдром отражает иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных сердечно-сосудистых событий²³.

Важность кардиоренального статуса особенно очевидна для пациентов в критических ситуациях – например, после перенесенного инфаркта миокарда. Он во многом определяет 30-дневную выживаемость, даже после реваскуляризационных мероприятий. Нет сомнений, что у лиц с СД прогноз выживаемости хуже по сравнению с лицами без диабета. В исследовании G. Marenzi и соавт. (2019) показано, что скорректированная по возрасту, артериальной гипертензии, предыдущим сердечно-сосудистым событиям смертность остается высоко ассоциированной с СД. Но скорректированная по фракции выброса левого желудочка менее 40% и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выживаемость нивелирует роль СД²⁴.

Вероятно, эта тенденция привела к объединению в консенсусе показателей кардиоренального статуса как определяющего в выборе сахароснижающих препаратов. В таких случаях рекомендовано применять ингибиторы НГЛТ-2 либо агонисты рецепторов ГПП-1, доказавшие снижение риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистых событий.

Рекомендации по лечению диабетической болезни почек определяют широкие полномочия и обязанности эндокринолога. Но по сути они сводятся к контролю гликемии, артериального давления, своевременной блокаде РААС и, самое главное, снижению сердечно-сосудистого риска. Первые три обусловлены слож-

ным патогенезом осложнения, в котором задействованы метаболические и гемодинамические факторы, требующие контроля для формирования благополучного сердечно-сосудистого профиля²⁵.

Появление сахароснижающих препаратов с принципиально новыми механизмами действия, к которым относятся ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1, позволяет выработать оптимальную лечебную тактику для предупреждения и лечения диабетической нефропатии.

Метаанализ по оценке эффективности и безопасности агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 в отношении сердечно-сосудистых и ренальных исходов у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и пациентов с множественными факторами риска показал, что оба класса препаратов обладают нейтральным эффектом в отношении классической конечной точки: кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт – в последнем случае²⁶.

В качестве конечных точек при оценке ренальных исходов выбраны макроальбуминурия, удвоение уровня креатинина, снижение СКФ на 40%, развитие ТПН, ренальная смерть. Агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали превосходство в предупреждении ренальных исходов²⁶.

По мнению М.Ш. Шамхаловой, в настоящее время есть все предпосылки для признания

²² Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 18. P. 1720–1732.

²³ McCullough P.A. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention // Int. J. Nephrol. 2010. Vol. 2011. ID 762590.

²⁴ Marenzi G., Cosentino N., Genovese S. et al. Reduced cardio-renal function accounts for most of the in-hospital morbidity and mortality risk among patients with type 2 diabetes undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. № 7. P. 1305–1311.

²⁵ Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // Nat. Rev. Nephrol. 2014. Vol. 10. № 2. P. 88–103.

²⁶ Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus // Circulation. 2019. Vol. 139. № 17. P. 2022–2031.



Сателлитный симпозиум компании «Лилли Фарма»

у агонистов рецепторов ГПП-1 класс-эффекта в отношении ренальных исходов. В целом ряде масштабных исследований (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCCEL) продемонстрировано их преимущество в снижении риска ренальных исходов над плацебо. Особый интерес представляю результаты исследования AWARD 7 по сравнению эффективности и безопасности агониста рецепторов ГПП-1 дулаглутид (режим введения – один раз в неделю) и инсулина гларгин (ежедневное введение) у пациентов с СД 2 типа и ХБП С3 и С4²⁷. Оба режима терапии проводились с добавлением инсулина лизпро. Дополнительные цели лечения включали изменение уровня HbA1c к 52-й неделе исследования, изменение расчетной СКФ через 26 и 52 недели, изменение соотношения «альбумин/креатинин», изменение массы тела к 26-й и 52-й неделям, частоты гипогликемических эпизодов, частоты нежелательных явлений к 52-й неделе и др.

В исследование были включены 572 пациента с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше, с индексом массы тела 23–45 кг/м², уровнем HbA1c от 7,5 до 10,5%, с ХБП С3 и С4 (расчетная СКФ от ≥ 15 до < 60 мл/мин/1,73 м²), получавшие терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами и/или прамлинтидом или только инсулином. Все они получали терапию максимально переносимыми дозами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Участники исследования были рандомизированы на две группы: группу терапии дулаглутидом (Трулисити) в дозе 1,5 мг/нед и инсулином лизпро, группу терапии инсулином гларгин и инсулином лизпро.

Согласно полученным данным, дулаглутид (Трулисити) не менее эффективен, чем инсулин гларгин, в снижении уровня HbA1c через 26 и 52 недели. Важно, что процент пациентов, достигших целевых показателей HbA1c, был сопоставим в группах терапии и через 26 недель (HbA1c $< 7,0\%$: 38 против 36%, HbA1c $< 8,0\%$: 78 против 75%), и через 52 недели (HbA1c $< 7,0\%$: 33 против 29%, HbA1c $< 8,0\%$: 69 против 70%).

Еще более значимыми стали данные о том, что у пациентов с ХБП из группы Трулисити частота развития гипогликемии была ниже, чем из группы инсулина гларгин, – 5,8 против 14,4.

Как показали результаты 26-недельного исследования, препарат Трулисити в дозе 1,5 мг/нед в гораздо меньшей степени снижал расчетную СКФ, чем инсулин гларгин, – -0,8 против -7,7 мл/мин/1,73 м².

М.Ш. Шамхалова также отметила, что менее выраженное снижение расчетной СКФ на фоне терапии Трулисити по сравнению с инсулином гларгин наблюдалось у пациентов с исходной макроальбуминурией (-4,4 против -16,2 мл/мин/1,73 м²).

При этом соотношение «альбумин/креатинин» более значительно уменьшалось в группе Трулисити – -27,7 против -16,4%. Более выраженное снижение этого показателя также зарегистрировано на фоне терапии Трулисити у пациентов с исходной макроальбуминурией – -43,1 против -14,3%.

Другим значимым положительным эффектом терапии препаратом Трулисити стало снижение массы тела через 26 недель. При этом у пациентов, получавших инсулин гларгин, таковая увеличивалась.

На фоне терапии дулаглутидом отмечался типичный для агонистов рецепторов ГПП-1 спектр нежелательных явлений со стороны же-

лудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота²⁷.

Феноменальные результаты препаратов инкретинового ряда в борьбе с почечной патологией прежде всего объясняются тем, что рецепторы ГПП-1 экспрессируются во всех ключевых органах, в том числе почках. Их экспрессия в сосудах, клубочках и проксимальных канальцах ответственна за модуляцию гомеостаза натрия и воды, определяющую диуретический и натрийуретический эффекты активации ГПП-1.

Предполагаемые механизмы ренопротективных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 можно подразделить на прямые и непрямые. Прямые эффекты включают стимуляцию натрийуреза в проксимальных канальцах, модуляцию сАМР/РКА сигнального пути, ингибирование РААС, возможное снижение гломерулярного атеросклероза, ренальную эндотелийзависимую вазодилатацию, повышение тубулогломерулярной обратной связи, снижение ренальной гипоксии.

Непрямые эффекты связаны с улучшением гликемического контроля и контроля артериального давления, снижением веса, повышением чувствительности к инсулину, снижением уровня постпрандиального глюкогона, интестинального всасывания липидов, повышением активности бурой жировой ткани и влиянием на микробиоту.

Если сравнить механизмы сердечно-сосудистых и ренальных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2, для последних характерен быстрый контроль гемодинамических факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и ренальных патологий, для первых – более отсроченный эффект, связанный с антиатерогенным

эндокринология

²⁷ Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B. et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 8. P. 605–617.



и противовоспалительным изменениями. Поэтому применение агонистов рецепторов ГПП-1 в комбинации с ингибиторами НГЛТ-2 рассматривается в качестве одной из самых перспективных комбинированных терапий у больных СД с патологией почек²⁸. Примером другой перспективной комбинации может быть сочетание ингибитора НГЛТ-2 с блокаторами рецепторов эндотелина 1А.

В настоящее время агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 заняли достойное место в отечественных и международных рекомендациях, в том числе в последних рекомендациях Европейского общества нефрологов (2019). Согласно им, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 показаны пациентам с СД и ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или > 60 мл/мин/1,73 м² и микро- или

макроальбуминурией), не достигших уровня HbA1c < 7,0% на рекомендованной дозе метформина либо с непереносимостью метформина²⁹.

«Безусловно, защита почек этими двумя классами препаратов – наиболее крупное клиническое достижение фармакотерапии диабетической нефропатии последних лет», – констатировала М.Ш. Шамхалова.



С.В. Елизарова

Последнее десятилетие в арсенале средств терапии СД 2 типа появилось большое количество инновационных сахароснижающих препаратов, позволяющих воздействовать на разные звенья патогенеза и тем самым найти баланс между эффективным гликемическим контро-

Психология взаимодействия с пациентом с сахарным диабетом: приверженность терапии и мотивация к изменению – две грани одного процесса

лем и улучшенным профилем безопасности³⁰.

По словам ведущего медицинского советника компании «Лилли Фарма», врача-эндокринолога, психолога Светланы Викторовны ЕЛИЗАРОВОЙ, немаловажную роль в успешности сахароснижающей терапии играет степень приверженности пациентов лечению. Известно, что лекарственные препараты эффективны только в том случае, если они принимаются в соответствии с рекомендациями врача.

Использование современных сахароснижающих лекарственных средств позволяет сделать терапию менее сложной для пациента, в том числе за счет сокраще-

ния кратности приема^{31–33}, однако анализ динамики изменения показателей компенсации углеводного обмена с 2013 по 2019 г. свидетельствует, что, несмотря на увеличение числа пациентов с целевыми значениями гликемии, число некомпенсированных остается высоким^{34, 35}. Это связано с тем, что терапия СД требует высокой степени вовлеченности пациента в лечение, дисциплины и мотивации.

На данный факт обращают внимание все мировые эксперты. Не случайно в объединенном консенсусе ADA/EASD 2018 г. отдельный раздел посвящен пациент-центрированному подходу к управлению СД 2 типа. Данный подход позво-

²⁸ Cherney D.Z.L., Bakris G.L. Novel therapies for diabetic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2018. Vol. 8. № 1. P. 18–25.

²⁹ Sarafidis P., Ferro C.J., Morales E. et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34. № 2. P. 208–230.

³⁰ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2019. Vol. 62. № 5. P. 873.

³¹ 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.

³² Калашишникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения // *Лечащий врач.* 2015. № 3.

³³ Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. № 2. P. 179–186.

³⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 3. С. 5–23.

³⁵ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.

Трулисити – единственный агонист рецепторов ГПП-1, который сочетает в себе:



Значительное снижение **HbA1c** в прямых сравнительных исследованиях¹



Введение 1 раз в неделю¹



Уникальная шприц-ручка

Lilly

трулисити™
дулаглутид инъекция 1 раз в неделю

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трулисити

Регистрационный номер: ЛП-003682

Торговое название препарата: ТРУЛИСИТИ™

Международное (непатентованное) название: Дулаглутид

Показания к применению: препарат Трулисити™ показан у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью улучшения гликемического контроля в виде: монотерапии, комбинированной терапии, в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; тяжелые нарушения функции почек; хроническая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч. тяжелый парез желудка; острый панкреатит; детский возраст до 18 лет. С осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте; у пациентов в возрасте 75 лет и старше. **Способ применения и дозы:** препарат Трулисити™ следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от приема пищи. Монотерапия: рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции или терминальной стадией почечной недостаточности применение дулаглутида не рекомендовано. Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или умеренными и временными по характеру. Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы; (очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$). Очень часто: гипогликемия* (при применении в сочетании с инсулином, метформином†, глимепиридом или метформином и глимепиридом), тошнота, диарея, рвота†, боль в животе†. Часто: гипогликемия* (при применении в качестве монотерапии или в сочетании с метформином плюс пiogлитазон), снижение аппетита, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, отрыжка, слабость, синусовая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (AVB) первой степени. Нечасто: гиперчувствительность, реакции в месте введения. Редко: острый панкреатит, анафилактическая реакция#, ангионевротический отек#. (#)Постмаркетинговый опыт применения. *Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л. † Только для дулаглутида в дозе 1,5 мг. Частота нежелательных реакций для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории. Форма выпуска: раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл или 1,5 мг/0,5 мл. По 0,5 мл раствора в шприце. Шприц встраивает в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки в пачке картонной. Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Не применять препарат, если он был заморожен. Приобретенный в аптеке препарат допускается хранить при температуре не выше 30°С в течение 14 дней. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 2 года. Наименования и адреса производственных площадок Производства готовой лекарственной формы и первичная упаковка: «Эли Лилли энд Компани», США Эли Лилли энд Компани, Корпоративный центр Лилли, Индианаполис, Индиана 46285, США Эли Лилли Италия С.П.А., Италия Виа Грамози, 731-733, 50019 – сто-Фьорентино (Флоренция), Италия Представительство в России: Московское Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7(495) 258-50-05

За полной информацией обращайтесь к инструкции препарата Трулисити. Информация предназначена для медицинских специалистов.



ляет повысить вовлеченность пациентов в самостоятельное управление диабетом³⁰.

В основе пациент-центрированного подхода лежит принцип индивидуального выбора тактики сахароснижающей терапии, анализ предпочтений и целей пациента, риска побочных эффектов лекарственной терапии (например, гипогликемий и увеличения массы тела) и индивидуальных характеристик пациента, включая его состояние и сопутствующие заболевания.

Особое внимание уделяется вопросу разделения ответственности между врачом и пациентом в принятии решения о тактике терапии и выборе лекарственных препаратов. Подчеркивается также, что результатом эффективной беседы врача с пациентом должно стать выявление внутренней мотивации последнего к изменению образа жизни, характера питания, проведению самоконтроля и соблюдению режима приема сахароснижающих препаратов.

Центральным моментом при изменении образа жизни является состояние амбивалентности, когда есть понимание, что надо изменить образ жизни, но есть много причин, по которым требования врача не выполняются. Амбивалентность является частью этапа подготовки к изменению жизни, на котором больной может задержаться на некоторое время³⁶.

Способ взаимодействия между врачом и пациентом, направленный на поиск внутренней мотивации пациента к изменению и выходу из состояния амбивалентности, есть не что иное, как мотивационное консультирование³⁷⁻³⁹. Данный подход был разработан У. Миллером для пациентов с зависимостями.

Основными отличиями подхода мотивационного консультирования от традиционного взаимодействия с пациентом являются ориентирующий (не директивный) подход, разделение ответственности за принятие решения с пациентом, метод взаимодействия – вовлечение, фокусирование, побуждение, планирование, суть подхода – партнерство, сотрудничество, принятие, сопереживание, развитие доверия, извлечение и усиление уже имеющихся мотивов.

Мотивационное консультирование строится на четырех руководящих принципах:

- 1) проявлять эмпатию;
- 2) развивать амбивалентность/противоречие клиента;
- 3) анализировать сопротивление клиента, избегать конфронтации;
- 4) поддерживать внутренние резервы клиента.

С этой целью используются открытые вопросы, делается акцент на позитивных высказываниях и поддержке позитивной модели

поведения с рефлексивным слушанием и резюмированием. Итогом разговора является появление в речи пациента высказываний, например, с использованием таких фраз, как «я хочу стать более здоровым», «я готов к изменению», «я буду делать это». Они свидетельствуют о том, что больной преодолел амбивалентность и готов двигаться в сторону изменений.

Почему пациентам недостаточно получить назначение врача и пройти обучение для выполнения необходимых рекомендаций? Для того чтобы ответить на этот вопрос, С.В. Елизарова привела высказывание У. Миллера: «Когда целью является модификация поведения, директивный экспертный подход обычно не срабатывает. Изменение поведения требует активного участия самого человека. Диалог об изменении, без которого невозможно достижение целей терапии, является диалогом двух экспертов: врача как эксперта в лечении диабета и пациента как эксперта своей жизни»³⁷⁻³⁹.

Заключение

Последние научные достижения в области диабетологии привели к существенным изменениям в стратегии сахароснижающей терапии. Новые перспективы проведения патофизиологически обоснованного лечения СД 2 типа связаны с препаратом Трулисити (дулаглутидом) – пролонгированной формой агониста рецепторов ГПП-1. Дулаглутид обладает целым рядом клинических эффектов и высоким уровнем безопасности, реализация которых удовлетворяет основным потребностям пациен-

тов с СД 2 типа, в том числе с сопутствующими заболеваниями. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям, агонисты рецепторов ГПП-1, в том числе дулаглутид, могут применяться у больных СД 2 типа с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек. Важным преимуществом препарата Трулисити является подкожное введение один раз в неделю с помощью шприц-ручки, что способствует повышению приверженности лечению.

³⁶ Motivational Interviewing Website // www.motivationalinterviewing.org/Documents/1%20A%20MI%20Definition%20Principles%20&%20Approach%20V4%20012911.pdf.

³⁷ Миллер Р.У., Роллик С. Мотивационное интервьюирование: подготовка людей к изменению аддиктивного поведения. New York: Guilford Press, 1991.

³⁸ www.motivationalinterviewing.org/Documents/1%20A%20MI%20Definition%20Principles%20&%20Approach%20V4%20012911.

³⁹ Motivational Interviewing: Preparing People for Change. 2nd ed. New York, NY: Guilford Press, 2002.

Х ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

14-16 АПРЕЛЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»



2020

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве



**III Всероссийский научно-образовательный конгресс
с международным участием
«Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»
14–15 февраля 2020 г.**

Уважаемые коллеги!

Открыта ранняя регистрация на III Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»

Ранняя регистрация возможна по ссылке

<https://oncoradiology.ru/ru/registratsiya.html>

до 13 октября 2019 г.

Место проведения

Отель Holiday Inn Moscow Sokolniki, Москва, ул. Русаковская, д. 24

Организаторы

- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Ассоциация онкологов России
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российское общество интервенционных онкорadiологов
- Национальный центр онкорadiологической компетенции
- Онкологическое общество молекулярной визуализации
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российская ассоциация специалистов УЗИ в медицине

Президент конгресса академик РАН, проф. **А.В. Важенин**

Председатель оргкомитета академик РАН, проф. **Б.И. Долгушин**

В программе конгресса:

- школы:
 - о «Стандарты лучевой диагностики в онкологии»
 - о «Интервенционная радиология в онкологии»
 - о ряд школ по медицинской экономике, онкоурологии, лучевой диагностике, брахитерапии ОФЭКТ/КТ в онкологии и др.
- научно-практические конференции:
 - о «Лучевая терапия в онкологии»
 - о VII НП конференция с международным участием «ПЭТ в онкологии», а также круглый стол технических специалистов ПЭТ
 - о III НП конференция памяти проф. С.А. Бальтера «УЗД в онкологии»
 - о «Медицинская физика в онкологии»
- круглый стол «Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей»
- научные секции:
 - о для инженеров, технологов и медицинских физиков
 - о для специалистов-разработчиков и инженеров-эксплуатационников
 - о для производителей медицинской техники и технологий
- выставка медицинской техники для лучевой диагностики и лучевой терапии, технологий, инструментария и расходных материалов

Приглашаем принять участие во **всероссийской олимпиаде** по лучевой диагностике для ординаторов

<http://oncoradiology.ru/ru/uchastnikam.html>

Программа конгресса будет сформирована как образовательное мероприятие и подана на рецензирование и оценку в системе непрерывного медицинского образования (НМО)

Более подробная информация на сайте <http://oncoradiology.ru/>

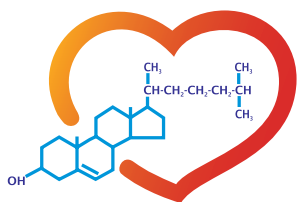
Приём тезисов на устное выступление открыт до **28 октября 2019 г.**
Тезисы для публикации в сборнике материалов конгресса, а также заявки на участие в олимпиаде принимаются до **27 декабря 2019 г.**

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

10-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза, которая пройдет **22 февраля 2020 года в Санкт-Петербурге**

по адресу: **Батайский пер., д. 3а, гостиница «Сокол Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»**



22/02/2020

Санкт-Петербург

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форум»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru

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

www.scaf-spb.ru

Реклама

ОРГАНИЗАТОРЫ:

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

ТЕМЫ ШКОЛЫ

РАЗДЕЛ 1

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

РАЗДЕЛ 2

Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Модифицированные целевые уровни ХС ЛПНП в свете обновленной стратификации риска. Экстремальный сердечно-сосудистый риск. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром: рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая дислипидемия. Эффективность антидиабетических препаратов у пациентов с риском развития и прогрессирования атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

РАЗДЕЛ 4

Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов

РАЗДЕЛ 5

Обсуждение европейских рекомендаций 2019 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

Темы для дискуссии:

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии
- Атеросклероз периферических артерий — согласованные и несогласованные позиции

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12
Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс +7 (499) 584-45-16
Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса
www.chelovekilekarstvo.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

18 декабря 2019, Москва

Руководители:

Петунина Нина Александровна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО

Мкртумян Ашот Мусаелович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации

В программе конференции

- Коморбидность у пациентов с сахарным диабетом
- Оптимизация лечения пациентов с метаболическим синдромом
- Лечение болевых диабетических невропатий
- Мультидисциплинарный подход к выбору органопротективной терапии у коморбидных больных сахарным диабетом
- Ожирение и остеопороз у больных сахарным диабетом 2 типа
- Метформин — достижения и клинические перспективы в повседневной практике
- Ингибиторы ДПП-4 на службе пациентам с сахарным диабетом 2 типа
- Эндокринологические и урологические аспекты мужского здоровья

Место проведения

ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д. 3, стр. 2). Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по данному учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения