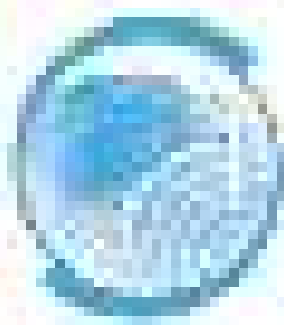


МОНІТОРИНГ НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ РОБОТИ



№2 (111) 2019

ISSN 2542-0412

http://www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

www.nce.gov.ua

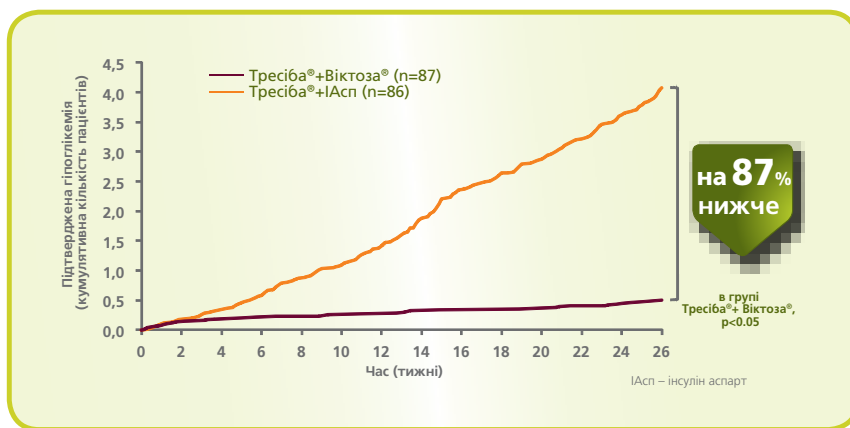


СИЛАБНС

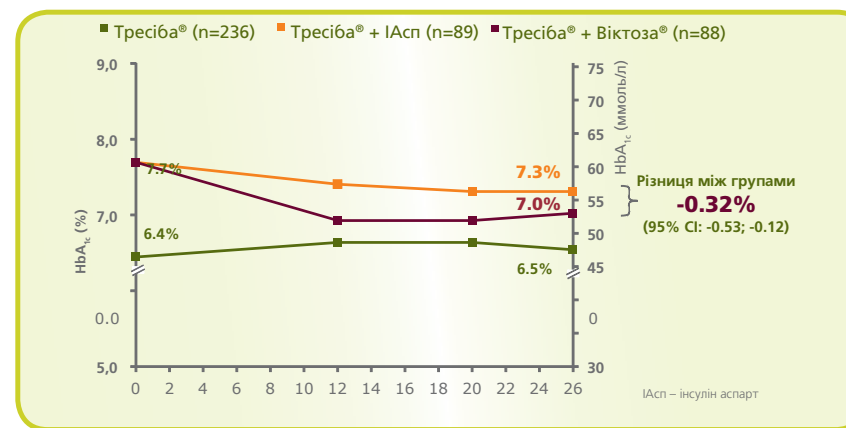
НАВЧАЙСЯ У КРАЩИХ

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРЕСІБА® BEGIN™: VICTOZA® ADD-ON²

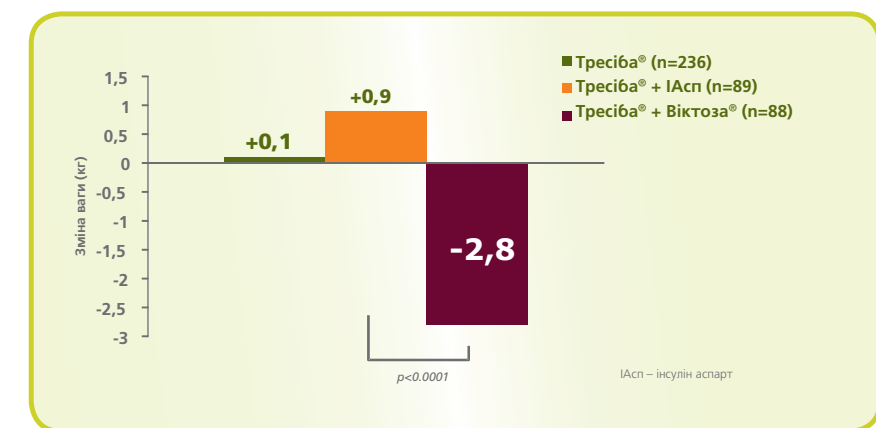
Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує зниження ризику гіпоглікемії



Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує кращий стійкий контроль HbA_{1c}



Додавання Віктоза® до Тресіба® забезпечує значне зниження ваги



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБУ ВІКТОЗА® (VICTOZA®)****.

Рестраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.
Склад: діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тiazолідиндіону. При цьому дозу метформіну і тiazолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктоза® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з гліпепридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/100), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/1000), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/10000),

дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. **Розлади нервової системи:** часто — головний біль, запаморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — панкреатит (в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко — анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** часто — назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. **Розлади функцій нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних проток:** нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. **Лабораторні дослідження:** часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амліазі*. *Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 30.01.2019

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®)****.

Рестраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015
Склад: діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; **допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування Тресіба® ФлексТач®** — препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату

Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення — один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/100), нечасто (>1/1000 до <1/100), рідко (>1/10000 до <1/10000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто — гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто — ліподистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2 °С – 8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °С – 8 °С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закрити ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 04.10.2017

Посилання:
1. DIABETES CARE VOLUME 42 SUPPLEMENT 1 JANUARY 2019 2. С. MATHIEU ET. AL., A COMPARISON OF ADDING LIRAGLUTIDE VERSUS A SINGLE DAILY DOSE OF INSULIN ASPARTO TO INSULIN DEGLUDEC IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (BEGIN: VICTOZA ADD-ON) DIABETES, OBESITY AND METABOLISM 16: 636 – 644, 2014

* Ново Нордск®
** Тресіба® - інсулін деглудек (технологія рДНК) для підшкірного введення
*** Віктоза® - ліраглутид для підшкірного введення
**** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.
Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.
ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29 літера "В". Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua





**СИЛАБУС
НАВЧАЙСЯ У КРАЩИХ**

ВІНЦІ З ПЦ ДІАБЕТУ



Віні з ПЦ діабету – це інсулін, який допомагає контролювати рівень цукру в крові. Він є життєво важливим для людей з цим захворюванням. Використовувати його потрібно правильно, щоб уникнути ускладнень. Для цього важливо знати, як правильно вводити інсулін, який час дня це робити, і як контролювати свій цукор. Також важливо вести здоровий спосіб життя, правильно харчуватися та регулярно займатися фізичними вправами. Це допоможе краще контролювати свій цукор і уникнути ускладнень.

Віні з ПЦ діабету – це інсулін, який допомагає контролювати рівень цукру в крові. Він є життєво важливим для людей з цим захворюванням. Використовувати його потрібно правильно, щоб уникнути ускладнень. Для цього важливо знати, як правильно вводити інсулін, який час дня це робити, і як контролювати свій цукор. Також важливо вести здоровий спосіб життя, правильно харчуватися та регулярно займатися фізичними вправами. Це допоможе краще контролювати свій цукор і уникнути ускладнень.



Діабетологія – це спеціальність, яка займається лікуванням цукрового діабету. Діабетолог – це лікар, який спеціалізується на лікуванні цього захворювання. Він допомагає пацієнтам контролювати свій цукор, вибирати правильні препарати та вести здоровий спосіб життя. Діабетологія – це важлива спеціальність, яка допомагає людям з цим захворюванням жити краще.

Морінга-Йоруба

Листя морінги маслянистої

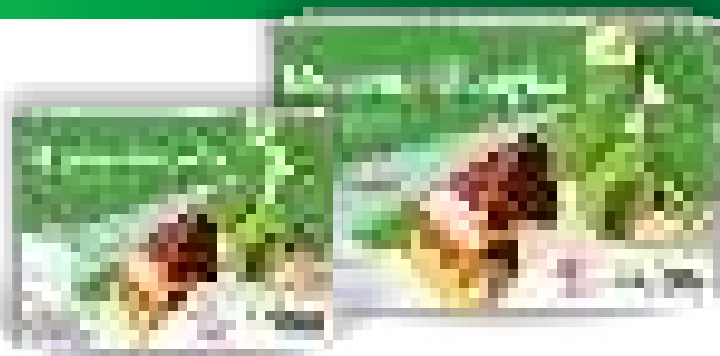


СПРИЯЄ:

- зниженню рівня глюкози крові та HbA1c¹⁻²
- покращенню ліпідного профілю¹⁻³

Препарат рослинного походження
з порошка **ЛИСТЯ МОРИНГИ**

■ 1 капсула містить
300 МГ листя
морінги маслянистої¹



UA-MORINGA-032018-026
Дієтична добавка. Склад і форма випуску: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (*Moringa oleifera*) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. **Рекомендації до вживання:** може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітаміни А, С, Е, групи В, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереносимість компонентів, діти. **Категорія відпуску:** Без рецепта. ТУУ 10.8-30117001-002-2017. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції із застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Moringa oleifera Leaves: An Overview. Int. J. Med. Sci. 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of Moringa oleifera leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. Front Pharmacol. 2012, 3: 24.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**

Швейцарські стандарти якості



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 2 (VIII) 2019

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

СИЛАБУС

- 12 Актуальні питання сучасної діабетології-2019
- 19 Современные возможности лечения сахарного диабета – конец глюкоцентрического подхода?
Маньковский Б. Н.
- 22 Нові доказові дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків інгібіторів SGLT-2: які відмінності між представниками класу?
Scherthaner G.
- 33 Оптимальные подходы к лечению пациентов с СД 2 типа: имплементация доказательной базы в клиническую практику
Перцева Н. О.
- 38 Клінічні прояви, діагностика та лікування діабетичної нейропатії
Peter Kempler
- 42 Гіркі наслідки солодкого удару по нервах
Орос М. М.
- 44 Реімбурсація інсулінів у Центральній та Східній Європі (ЦСЕ): основні тенденції
Молнар Марк Петер
- 50 Інтенсифікація лічення сахарного діабета: время перемен
Маньковский Б. Н.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Авраменко Т.В.
Аметов А.С. (Росія)
Амосова К.М.
Біссельс Г.Я. (Нідерланди)
Вдовиченко Ю.П.
Власенко М.В.
Глонті С. (Грузія)
Груп П. (Фінляндія)
Дразнін Б. (США)
Зербіно Д. Д.
Зіглер Д. (Німеччина)
Зіммет П. (Австралія)
Зозуля І.С.
Іванов Д.Д.
Караченцев Ю.І.
Кемплер П. (Угорщина)
Комісаренко С.В.
Кравчун Н.О.
Міщенко Т.С.
Мурашко Н.К.
Нетяженко В.З.
Паньків В.І.
Полтораєв В.В.
Піріг Л.А.
Сергієнко О.О.
Татарчук Т.Ф.
Тронько М.Д.
Харченко Н.В.
Чуприняк Л. (Польща)
Шестакова М.В. (Росія)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
04655, м. Київ, Кудрявський узвіз 5Б
e-mail: doms.vira@gmail.com
тел.: +38 044 272-29-22

ЗАСНОВНИК
Українська діабетологічна асоціація

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ № 18943-7733Р

Підписано до друку: 27.05.2019 р.
Замовлення: №4 від 16.05.2019 р.
Наклад прим. 5300

Виходить 6 разів на рік

Рекомендовано Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
Протокол №1 від 16.01.2019 р.

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами. Знаком ■ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

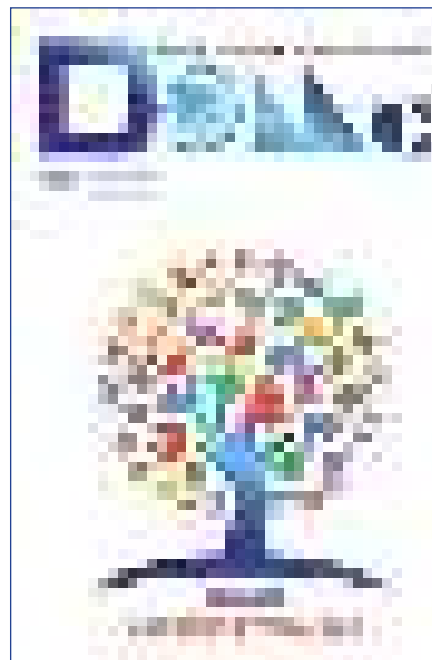
Журнал зареєстровано в міжнародній
наукометричній системі РІНЦ (www.elibrary.ru)

Зміст

- 54 Невирішені проблеми цукрового діабету 2 типу. Як їх можна вирішити за допомогою комбінації з фіксованим співвідношенням базального інсуліну + GLP-1 RA
Khan Niaz
- 60 Досягнення контролю цукрового діабету у різних груп пацієнтів в країнах ЄС на прикладі Литовської Республіки
Петренко Володимир
- 66 Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы
Соколова Л. К.
- 68 Менеджмент сахарного діабета: ефективність і безпеку інсулінотерапії. Рекомендації ВОЗ, 2018
Салек Ганнади Бабек Гусейн оглы
- 71 Предиабет: лечить или не лечить?
Комиссаренко Ю. И.
- 76 Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом. Наиболее безопасный сахароснижающий препарат
Кондрацкая И. Н.
- 80 Уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії – сучасні протоколи надання допомоги
Вітовська О. П.

ОГЛЯДИ

- 85 Ранняя интенсификация сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты исследования «ДИАПАРТНЕР»
Маньковский Б. Н.
- 95 Презентація інноваційного препарату для лікування діабету 2 типу



Обкладинка журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» №2-2019 присвячена щорічній конференції Української Діабетичної асоціації, яка пройшла в Одесі у квітні. Дерево відображає важливість співпраці міжнародних фахівців, обмін досвідом в вирішенні актуальних проблем сучасної діабетології.



БЕНФОГАМА® 300

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ^{1,2}

ДОВЕДЕНА
ЕФЕКТИВНІСТЬ
ПОЧИНАЮЧИ
з 20-го ДНЯ ТЕРАПІЇ^{3,4}

1. P. Kempler Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология» №1/2012. 3. Вейн А.М. «Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30–32. 4. Строков И.А. «Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний»/РМЖ №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Прості препарати вітаміну В₁. Код АТХ А11Д А03. **Склад:** 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В₁. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В₁ або незбалансоване харчування (наприклад, бері-бері), парентеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин, підвищена потреба у вітаміні В₁ (наприклад, у період вагітності або годування груддю). Хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітамін В₁. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В₁, приймають по 1 таблетці на добу. При лікуванні полінейропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. **Побічні реакції.** Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. **З боку імунної системи:** дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропив'янка, екзантема); свербіж, почервоніння. **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, біль у животі, діарея. **Інші:** запаморочення, головний біль, тахікардія. Р.п. МОЗ України № UA/11334/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua



Дорогі колеги!

У черговому номері нашого журналу ми пропонуємо Вашій увазі матеріали щорічної конференції Української діабетологічної асоціації, яка успішно пройшла в Одесі в середині квітня.

Цього року наша конференція носила дуже представницький характер. Ми вдячні провідним вченим і клініцистам з багатьох країн, які люб'язно погодилися поділитися своїми знаннями і досвідом лікування хворих на цукровий діабет та інші ендокринні захворювання. З цікавими доповідями на пленарних засіданнях та майстер-класах виступили провідні вчені-діабетологи, кардіологи, неврологи та офтальмологи зі Сполучених Штатів Америки, Австрії, Великобританії, Угорщини, Об'єднаних Арабських Еміратів, Литви, Азербайджану і, звичайно, України. Понад 300 лікарів взяли участь в роботі конференції.

Ми дуже вдячні як доповідачам, так і учасникам за інтерес до конференції!

Діабетологія переживає в останні кілька років дуже цікавий час, оскільки нові лікарські препарати, які ми можемо застосовувати в лікуванні наших пацієнтів з цукровим діабетом, відкривають раніше неможливі перспективи, що дозволяють не тільки поліпшити якість життя хворих, але і продовжити його.

У нас на очах змінюються принципи введення хворих з цукровим діабетом. В Україні успішно функціонує реєстр хворих, які отримують інсулінотерапію, проводиться забезпечення інсуліном згідно нових підходів, ряд препаратів для лікування діабету увійшли в програму «Доступні ліки». Всі ці та багато інших питань активно обговорювалися протягом трьох днів на конференції в Одесі.

Ми сподіваємося, що матеріали, які представлені в цьому номері журналу будуть корисні у Вашій роботі.

Борис Маньковський

Щиро ваш
Борис Маньковський

Глюкофаж Глюкофаж XR



Багатогранність системи стає ще ширше і ширше

- Широкий вибір доз: 50, 100, 150, 200, 300 мг
- Широкий вибір форм: таблетки, таблетки з пролонгованим вивільненням, розчин, ін'єкції
- Додатковий ефект: зниження рівня холестерину в крові
- Форми з пролонгованим вивільненням: Глюкофаж XR



Глюкофаж® (глібенкламід) – це препарат для лікування цукрового діабету 2 типу. Глюкофаж XR – це препарат з пролонгованим вивільненням глібенкламіду. Глюкофаж XR має переваги порівняно з таблетками з швидким вивільненням: менше ризиків гіпоглікемії, менше ризиків порушення ритму серця, менше ризиків порушення функцій печінки та нирок. Глюкофаж XR можна приймати один раз на день, незалежно від прийому їжі. Глюкофаж XR можна приймати разом з іншими препаратами для лікування цукрового діабету 2 типу. Глюкофаж XR можна приймати разом з іншими препаратами для лікування цукрового діабету 2 типу.

Спеціалізована фармацевтична компанія
ASINO PHARMASIA
Україна: м. Київ, вул. Миколаївська, 10

ASINO PHARMASIA



ASINO



UNOAR

Українська Національна Організація Аптекарів



ХУМОДАР

- Доведена есенціальність та безпека
- Існуючи різні фармакологічні і фармацевтичні форми
- Певдинська лікарська формація: інгібітор протонної помпи, рідина, 10 мг/мл

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

Достовірне зниження прогресування діабетичної ретинопатії #1,2

- Зниження ретиальної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF)¹⁻³ і неоваскуляризації сітківки*^{3,5,6}
- Зменшення апоптозу пігментного епітелію сітківки, проницкості судин*^{1,5} і розвитку макулярного набряку²

* При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії * Експериментальні дані Nanocrystal – нанокристал

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг.
2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97.
3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38.
4. Pathak K. et al. Clin Pharmacokinet (2015) 54:325-357.
5. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24.
6. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.

Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату, допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. **Діабетична ретинопатія:** Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи біліарний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фоточутливість або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахисову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендують зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово коректувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При спільному застосуванні фенофібрату та глітазіонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає заниженим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються СYP2C19, СYP2A6 та особливо СYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівня трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендують перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербежу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямих впливів препарату та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50% ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Рекомендують перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-ізомалязи, не слід приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілим, заливаччи склянкою води. Дієтоетичні рекомендації, розраховані до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівня ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад, через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушеннями функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлено (відповідні дані відсутні). Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові***. *** Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищенням рівня гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 06.03.2018.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»:
01010, м. Київ, вул.Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.
UATRI180302

 **Abbott**

Працюйте з кращими!

VIII Український навчальний курс EASD

EASD POSTGRADUATE COURSE

10-12 жовтня, 2019 р., м. Львів

**Поспішайте зареєструватися.
Кількість учасників обмежена!**

EASD



Українська
діабетологічна
асоціація
Рупор ендокринології

Детальна інформація за телефоном:
(093) 254-57-10 Анна або на нашій офіційній сторінці
в Facebook (Українська діабетологічна асоціація)

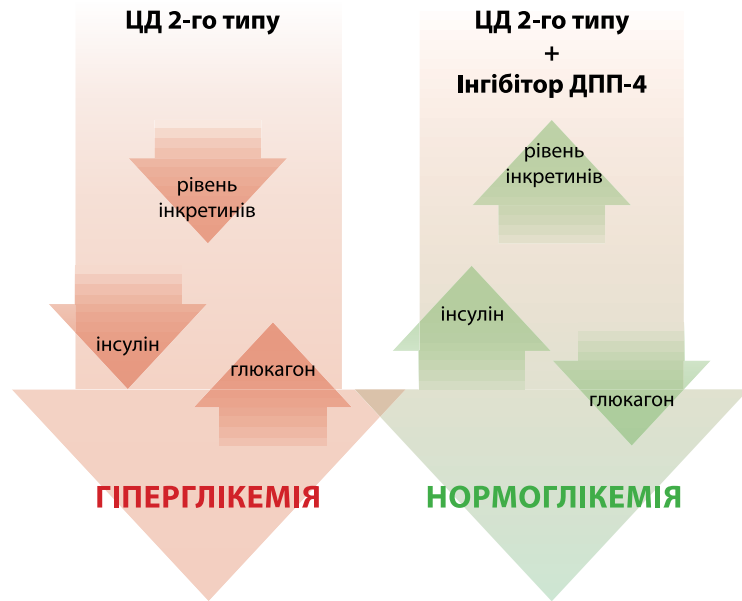
ГЛІПТАР

вілдагліптину 50 мг

Новий* ефективний та безпечний препарат інкретинової дії
Потужний та селективний інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4)

ОСНОВНІ ЕФЕКТИ ІНКРЕТИНІВ І ІНГІБІТОРІВ ДПП-4

- Селективне і оборотне інгібування ферменту ДПП-4 (основна дія)
- Підвищення концентрації ендогенних ГП і ГПП-1 та подовження періоду їх присутності в плазмі (необхідний ефект)
- Вплив на функції острівців підшлункової залози (посилення інсулінової відповіді бета-клітин і зменшення глюкагонової відповіді альфа-клітин на глюкозу) та зменшення інсулінорезистентності
- Вплив на глікемічний профіль: зниження рівня глюкози натще і після прийому їжі та зниження ендогенної продукції глюкози печінкою і поліпшення чутливості тканин до інсуліну²
- Зниження рівня тригліцеридів в сироватці крові
- Уповільнення спорожнення шлунка і зниження споживання їжі¹



Склад: діюча речовина: vildagliptin; 1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, натрію крохмалюгліколат (тип А), магнію стеарат. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія; для пацієнтів, у яких застосування тільки дієти та фізичних вправ не забезпечує достатнього контролю, а також для пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості. У складі подвійної пероральної терапії в комбінації з метформіном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимально переносимої дози при проведенні монотерапії метформіном; сульфонілсечовиною для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимальної переносимої дози сульфонілсечовини, та для пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості; тіазолідидіоном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, для яких застосування тіазолідидіону вважається прийнятним. У складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, коли дієта і фізичні вправи разом з подвійною терапією цими лікарськими засобами не забезпечують адекватного глікемічного контролю. В комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливість до вілдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Вілдагліптин має низький потенціал для взаємодії з іншими препаратами. Оскільки вілдагліптин не є субстратом ензиму шлункового Р450 (СYP) і не інгібує його, а також каталізатором ензимів CYP 450, то його взаємодія з іншими препаратами, які є субстратами, інгібіторами або каталізаторами цих ензимів, маломімовірна. **Комбінація з піптідином, метформіном та глібуридом.** Результати досліджень, проведених з цими пероральними протидіабетичними засобами, не показали клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії. **Дигоксин (субстрат P-gp), варфарин (субстрат CYP2C9).** Клінічні дослідження, проведені за участю здорових добровольців, не показали клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії. Проте це не було встановлено в цільовій популяції. **Комбінації з амлодіпином, рампірилом, валсартаном або симvastатином.** Дослідження лікарської взаємодії за участю здорових добровольців були проведені з амлодіпином, рампірилом, валсартаном і симvastатином. У процесі цих досліджень після одночасного застосування вказаних препаратів з вілдагліптин клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було. Як і у випадку з іншими пероральними протидіабетичними лікарськими засобами, певні активні речовини, включаючи тіазиди, кортикостероїди, препарати гормонів щитовидної залози та симпатоміметики, можуть зменшувати гіпоглікемічний ефект вілдагліптину. **Побічні реакції.** У ході проведення контрольованих досліджень тривалістю не менше 12 тижнів за участю загально 3784 пацієнтів, які приймали вілдагліптин у дозах до 50 мг (один раз на добу) або 100 мг (по 50 мг два рази на добу або 100 мг один раз на добу), були отримані дані з безпеки застосування препарату. З цих пацієнтів 2264 пацієнти отримували вілдагліптин як монотерапію і 1520 пацієнтів отримували вілдагліптин у поєднанні з іншим лікарським засобом. 2682 пацієнти отримували лікування вілдагліптин у дозі 100 мг на добу (або по 50 мг два рази на добу, або 100 мг один раз на добу), а 1102 пацієнти отримували лікування вілдагліптин у дозі 50 мг один раз на добу. Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вілдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Не було виявлено зв'язку між розвитком побічних реакцій та віком чи расою пацієнта, тривалістю прийому препарату або дозовою дозою. Повіднювалося про окремі випадки розвитку печінкової дисфункції (у тому числі гепатиту). Ці випадки були здебільшого безсимптомними, без клінічних наслідків, а результати тестів функції печінки (ПОП) після припинення лікування поверталися до нормальних. За даними контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії тривалістю до 24 тижнів, частота підвищення рівня АЛТ або АСТ у 3 рази від верхньої межі норми (було виявлено в ході дозування вимірювань або під час заключного візиту) становила 0,2%, 0,3% та 0,2% у разі застосування вілдагліптину в дозі 50 мг один раз на добу, двічі на добу та застосування вихідного препарату порівняння відповідно. Підвищення рівнів трансаміназ було переважно безсимптомними, не прогресували та не були пов'язані з холестазом або жовтяницею. Поодинокі випадки ангіоневротичного набря-

ку, про які повідомлено у зв'язку із застосуванням вілдагліптину, спостерігалися з такою ж частотою, як і у контрольній групі. Більш високий відсоток таких випадків спостерігався у тій групі, де вілдагліптин застосовувався у комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Більшість випадків були легкими за тяжкістю та минали на фоні застосування вілдагліптину. Побічні реакції, що спостерігалися протягом подвійних сліпких досліджень у пацієнтів, які приймали препарат вілдагліптин як монотерапію та у складі комбінованої терапії, вказані нижче для кожного показання за класом системи органів та абсолютною частотою. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідома частота (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній об'єднаній за частотою групі небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності. **Монотерапія препаратом вілдагліптин.** Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу як монотерапію, у процесі проведення подвійних сліпких досліджень (N = 1855). **Інфекції та інвазії:** дуже рідко — інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт. **З боку обміну речовин:** нечасто — гіпоглікемія. **З боку нервової системи:** часто — запаморочення; нечасто — головний біль. **З боку серцево-судинної системи:** нечасто — периферичні набряки. **З боку шлунково-кишкового тракту:** нечасто — запор. **З боку кістково-м'язової та сполучної системи:** нечасто — артралгія. **З боку шкіри:** можливі реакції гіперчутливості. **Комбінація препарату з метформіном.** Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з метформіном, у процесі проведення подвійних сліпких досліджень (N = 208). **З боку обміну речовин:** часто — гіпоглікемія. **З боку нервової системи:** часто — тремор, запаморочення, головний біль; нечасто — стомленість. **З боку шлунково-кишкового тракту:** часто — нудота. **Комбінація препарату з сульфонілсечовиною.** Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 50 мг в комбінації з сульфонілсечовиною, у ході проведення подвійних сліпких досліджень (N = 170). **Інфекції та інвазії:** дуже рідко — назофарингіт. **З боку обміну речовин:** часто — гіпоглікемія. **З боку нервової системи:** часто — тремор, запаморочення, головний біль, астенія. **З боку шлунково-кишкового тракту:** нечасто — запор. **Комбінація препарату з тіазолідидіоном.** Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з тіазолідидіоном, у процесі проведення подвійних сліпких досліджень (N = 158). **З боку обміну речовин:** часто — збільшення маси тіла; нечасто — гіпоглікемія. **З боку нервової системи:** нечасто — головний біль, астенія. **З боку серцево-судинної системи:** часто — периферичні набряки. **Комбінація препарату з метформіном та сульфонілсечовиною.** Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 50 мг на добу в комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною (N = 157). **З боку обміну речовин:** часто — гіпоглікемія. **З боку нервової системи:** часто — запаморочення, тремор. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — гіпергідроз. **Зовнішні розлади:** часто — астенія. **Комбінація препарату з інсуліном.** Небажані реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з інсуліном (з метформіном або без), у процесі проведення подвійних сліпких досліджень (N = 371). **З боку обміну речовин:** часто — знижений рівень глюкози крові. **З боку нервової системи:** часто — головний біль, озноб. **З боку шлунково-кишкового тракту:** часто — нудота, гастроцефалічна рефлексна хвороба; нечасто — діарея, метеоризм. **Виробник:** ПАТ «Кіївмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП № UA 16719/01/01 від 16.05.2018 р. до 16.05.2023 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду: 11.05.19.

1. Інгібітор дипептидилпептидази-4-вілдагліптин — новий препарат в терапії сахарного діабета 2-го типу М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева
2. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. Diabetic Med. 2007; 24(9):955-961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x>

* В лінійці препаратів ПАТ «Кіївмедпрепарат»

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Кіївмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»


«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
ARTERIUM




Актуальні питання сучасної діабетології


11-13 квітня, 2019 року, м. Одеса

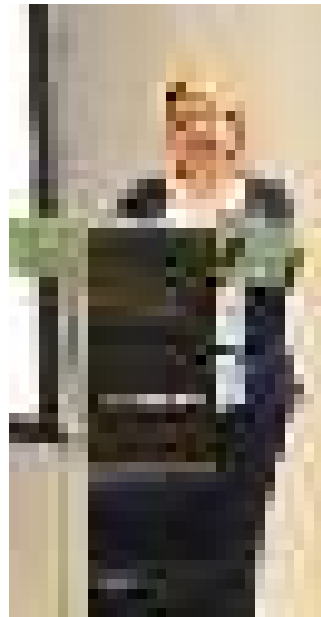
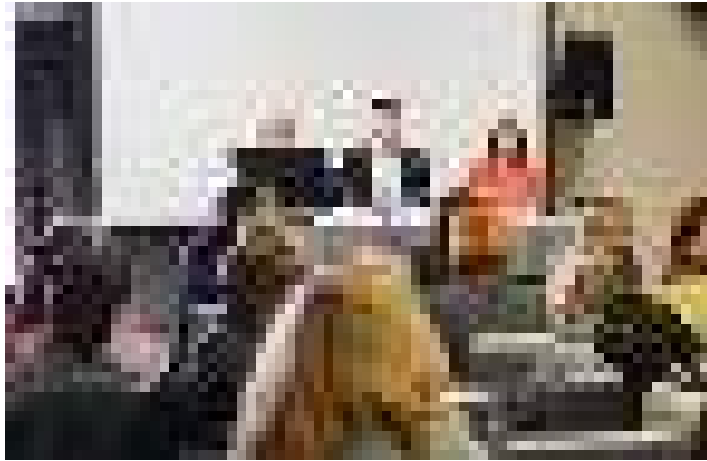
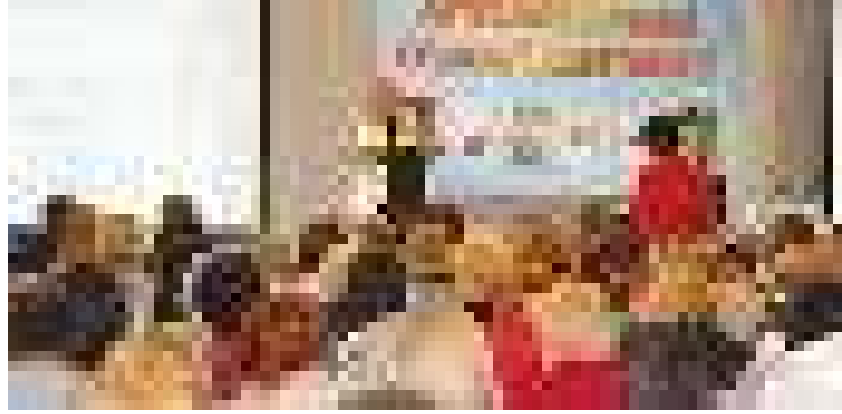


В одному з найоригінальніших і самобутніх міст Європи – Одесі, 11-13 квітня цього року відбулася щорічна науково-практична конференція Української діабетологічної Асоціації «Актуальні питання сучасної діабетології».



Діабетологія переживає в останні кілька років дуже цікавий час, оскільки нові лікарські препарати, які застосовуються в лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом, відкривають раніше неможливі перспективи, що дозволяють не тільки поліпшити якість життя хворих, але і продовжити їхнє життя. Можна вважати, що на наших очах змінюються принципи ведення хворих з цукровим діабетом. В нашій країні успішно функціонує Реєстр хворих, які отримують інсулінотерапію, проводиться забезпечення інсуліном згідно нових підходів, ряд препаратів для лікування діабету увійшли в програму «Доступні ліки».





На науково-практичній конференції Української діабетологічної Асоціації «Актуальні питання сучасної діабетології» обговорювалися як результати останніх клінічних наукових досліджень, так і багато практичних питань.

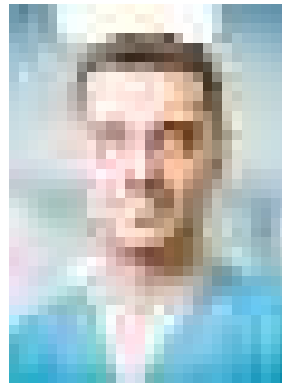
У цьому році конференція мала дуже представницький характер. Ми вдячні провідним вченим і клініцистам з багатьох країн, які люб'язно погодилися поділитися своїми знаннями і досвідом лікування хворих з цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями. Як завжди, лікарі брали активну участь як в пленарних засіданнях, так і майстер-класах.

НАВЧАЙСЯ У КРАЩИХ!



Актуальні питання сучасної діабетології

11–13 квітня, 2019 року, м. Одеса



Андрій Басацький

Кандидат медичних наук, член європейської асоціації кардіологів (FESC), завідувач відділенням інтервенційної радіології Медичного Дому ОДРЕКС. Рентгеноваскулярний хірург вищої категорії.



Оксана Вітовська

Доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Експерт МОЗ України зі спеціальності «Офтальмологія».

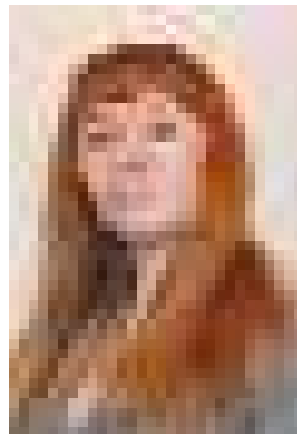


Марина Власенко

Доктор медичних наук, професор, очолює кафедру ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Лікар вищої категорії. Експерт МОЗ України з ендокринології. Член правління асоціації ендокринологів України.

Надія Жердьова

Кандидат медичних наук, доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Поле наукових інтересів: цукровий діабет та когнітивні порушення, деменція.



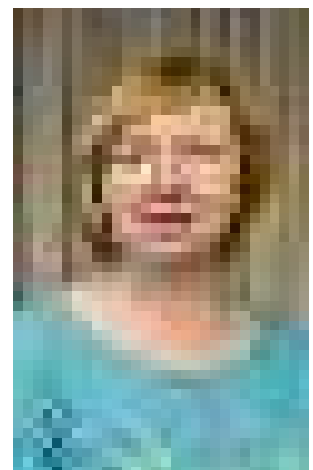
Олег Іркін

Доктор медичних наук, провідний науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска». Приймав участь в клінічних дослідженнях Amiodarone vs D Sotalol, EMIP FR, HERO 2, PLATO, Ephesus; RELY, OASIS 6, Averroes, TREAT.



Ірина Кондрацька

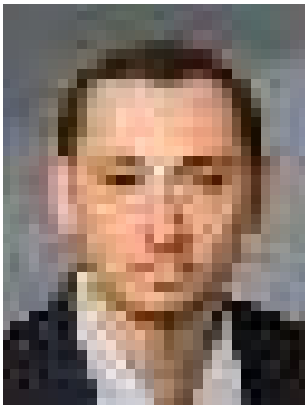
Кандидат медичних наук, доцент, завуч кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Експерт МОЗ України з ендокринології. Поле наукових інтересів: метаболічний синдром, невідкладні стани у хворих на цукровий діабет.



Пітер Кемплер (Угорщина)

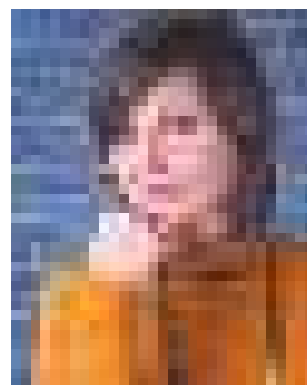
Професор, Університет Земмельвейс, Угорщина. Член кількох організацій та дорадчих рад, включаючи Європейську групу з епідеміології діабету EASD, групу з дослідження діабету гіпертонії EASD, Німецьку асоціацію діабету, групу нейропатії Німецької асоціації діабету та групу досліджень автономної нейропатії Німецького товариства неврології. Президент NEURODIAB (EASD Neuropathy Study Group). Професор Пітер Кемплер – рецензент багатьох журналів, включаючи Diabetes Care, Diabetic Medicine і Diabetologia. Представник Угорської асоціації діабету в IDF, редактор і член редакційної колегії угорських та міжнародних журналів.





Михайло Косібород (США)

Професор медицини Університету Міссурі, Канзас-Сіті, штат Міссурі. Кардіолог, клінічний науковий співробітник, заступник директора з серцево-судинних досліджень Інституту серця Св.Луки Середньої Америки, Канзас-Сіті, штат Міссурі. Голова Комітету з діабету АНА, а також комітету ACC/ADA/ACP діабетичного реєстру. Голова Координаційного комітету з питань реєстрації діабету (American College of Cardiology (ACC), American Diabetes Association (ADA), American College of Physician (ACP), Joslyn Diabetes Center, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)).



Ольга Орлик

Кандидат медичних наук, сертифікований дієтолог, асистент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Ярослав Лутай

Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України».



Михайло Орос

Доктор медичних наук, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, голова Української асоціації болю голови, член Британської асоціації психофармакологів, член міжнародної асоціації болю голови.



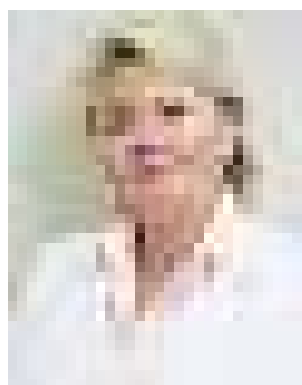
Борис Маньковський

Член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, заслужений діяч науки і техніки України. Завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Голова правління Української діабетологічної асоціації. Головний редактор журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром».



Марк Молнар (Угорщина)

Науковий керівник в Інституті менеджменту університету Корвінуса, Будапешт, де здобув докторську ступінь в 2016 році з питань управління та економічної ефективності прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії.



Юлія Комісаренко

Доктор медичних наук, завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Заслужений лікар України. Лауреат премії імені В. П. Комісаренка Президії НАН України та премії НАМН України. Є членом правління Українського підрозділу EVIDAS та Європейського Товариства Ендокринологів.



НАВЧАЙСЯ У КРАЩИХ

Актуальні питання сучасної діабетології

11–13 квітня, 2019 року, м. Одеса

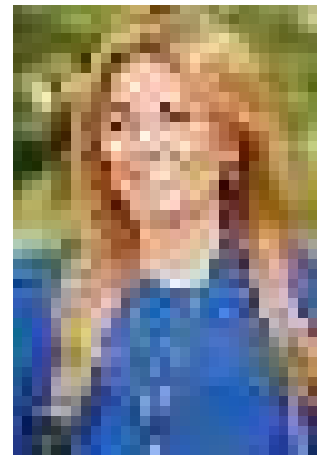


Вінод Пател (Велика Британія)

Професор, працює в медичній школі Уорвік, Університет Уорвіка. Професор Пател – почесний лікар-консультант з ендокринології та діабету, невідкладної медицини в лікарні NHS Trust Джордж Еліот у місті Нанітон, Уорікшир. Працював в лікарнях Hammersmith і Royal London.

Наталія Перцева

Доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри ендокринології Дніпропетровської медичної академії. Є членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD).



Володимир Петренко (Литва)

Діабетолог, керівник відділення ендокринології в Університетському шпиталі, Каунас, Литва. Президент Діабетичної медичної асоціації Литви. Член Президії Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету.



Олександр Пархоменко

Доктор медичних наук, професор, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеско Національної академії медичних наук України», член-кореспондент НАМН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, член правління Європейського товариства кардіологів, віце-президент Асоціації кардіологів України, президент Асоціації з невідкладної кардіології, член Міжнародної колегії ангіологів, член Міжнародного наукового товариства холтерівської і неінвазивної електрокардіології в США.

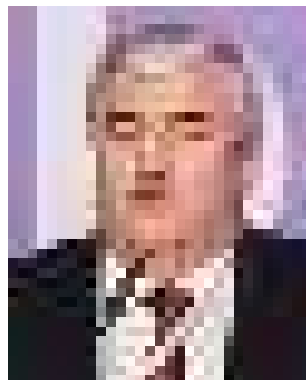


Яніна Сасько

Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, ДНУ «Центр інноваційних технологій» НАН України.

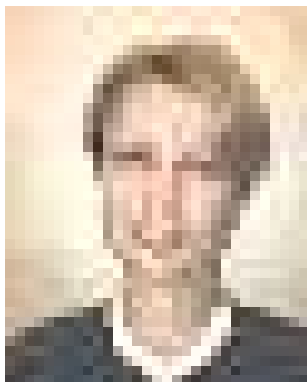
Салек Ганнаді Бабек Гусейн огли (Азербайджан)

Заступник директора Республіканського ендокринологічного Центру, Баку, Азербайджан. Член EASD, член IDF, член ETA, постійний член Ulusal Kongress Туреччини, віце-президент Наукового Товариства Ендокринологів Азербайджану, експерт МОЗ Азербайджанської республіки по лікуванню цукрового діабету.



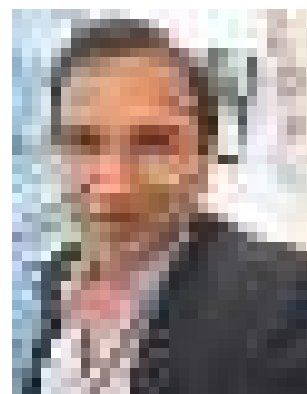
Любов Соколова

Доктор медичних наук, лікар вищої категорії, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» НАМН України.



Ніяз Хан (ОАЕ)

Консультант ендокринолог та діабетолог в представництві Imperial College London Diabetes Center. Розпочинав роботу в клініках Ірландії та Шотландії, очолював відділення ендокринології в найбільшій клініці північного Уельсу. Очолював розробку керівництв по помповій терапії діабету та веденню вагітних з тяжким порушенням ліпідного обміну.



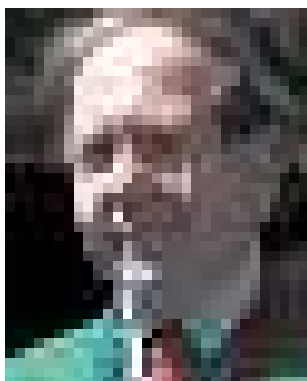
Аліна Урбанович

Доктор наук, очолює кафедру ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.



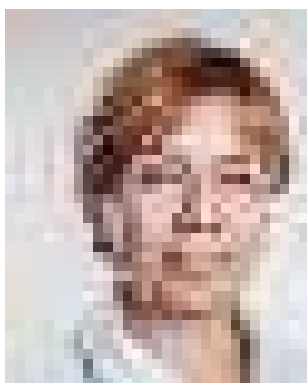
Оксана Хижняк

Доктор медичних наук, професор, завідувачка відділом клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України».



Гюнтрам Шертанер (Австрія)

Професор медицини Віденського університету. Був Директором департаменту медицини у лікарні Рудольфштефунг у Відні, Віце-президентом Європейського товариства клінічних досліджень, а також почесним Членом і Президентом Конгресу Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Виступає лектором на щорічних зборах Американської діабетичної асоціації (ADA), Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), EDTA/ERA, Міжнародної федерації діабету (IDF), Американської асоціації серця (AHA), Європейського товариства гіпертонії, Європейського товариства з ендокринології, Європейського товариства з ожиріння, Міжнародного товариства ниркових хвороб та Міжнародного товариства кардіологів.



Сусанна Тихонова

Доктор медичних наук, професор. Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Одеського національного медичного університету МОЗ України. Є членом Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України. Рецензент Одеського медичного журналу.

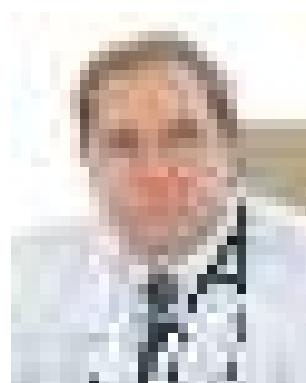
Надія Ульянова

Доктор медичних наук, професор. Завідує офтальмологічним відділом університетської клініки Одеського національного медичного університету «Офтальмологічний медичний центр».



Андрій Ягенський

Доктор медичних наук, професор, керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету. Член Асоціації аритмологів України та Робочої групи з порушень ритму Асоціації кардіологів України. Член Європейської асоціації профілактичної кардіології, Європейської асоціації серцевого ритму.



НАВЧАЙСЯ У КРАЩИХ

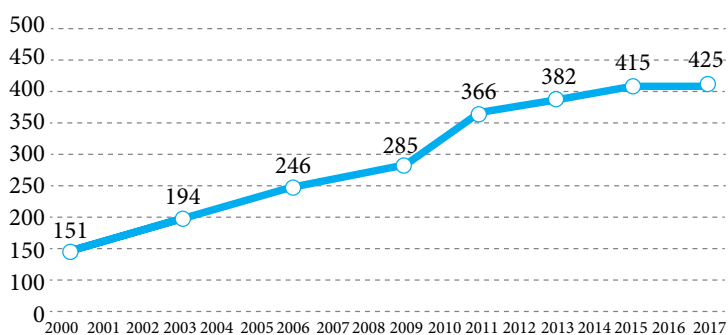


Современные возможности лечения сахарного диабета – конец глюкоцентрического подхода?

Маньковский Б. Н.

Сахарный диабет – глобальная эпидемия

Общее количество взрослых с диабетом (20-79 лет)



International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.* <http://www.diabetesatlas.org/atlas/atlas.html>

Глобальное бремя сахарного диабета



Две трети людей с СД проживают в городах (279 млн)

Две трети людей с СД работоспособного возраста (327 млн)



International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.* <http://www.diabetesatlas.org/atlas/atlas.html>

Глобальное бремя сахарного диабета

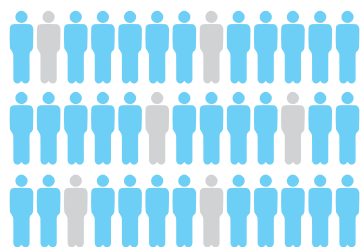


Один из одиннадцати взрослых болен диабетом

У **одного** из **двух** взрослых с СД заболевание не выявлено (212 млн)

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.* <http://www.diabetesatlas.org/atlas/atlas.html>

Эпидемиология СД в Украине (IDF 2017 г.)



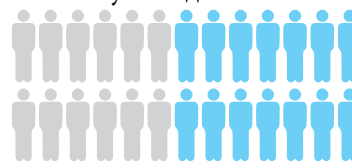
У **одного** из **13** взрослых диабет
Случаев диабета (20-79)



У **43,4 %** взрослых не диагностирован диабет

2 836 310 взрослых
мин 1 932 230 – макс 4 732 450

Количество недиагностированных случаев диабета

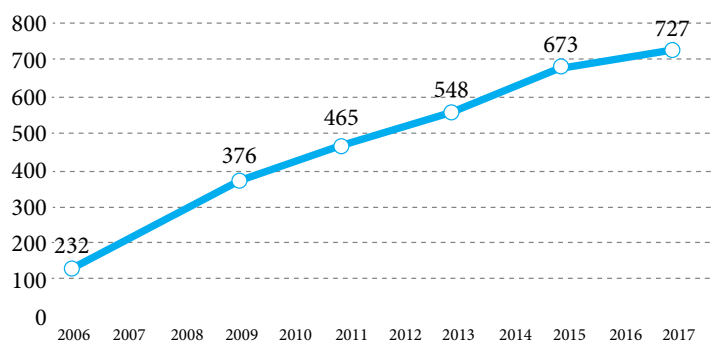


1 230 960 взрослых

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.* <http://www.diabetesatlas.org/atlas/atlas.html>

Глобальное бремя сахарного диабета

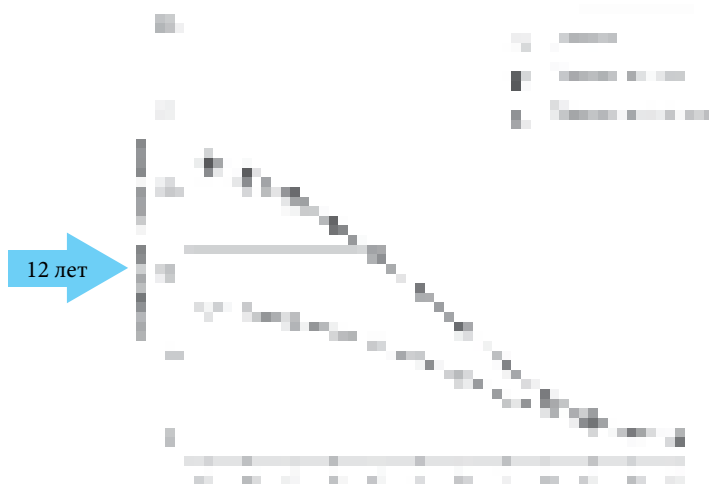
Расходы на здравоохранение, связанные с диабетом, у взрослых (20-79 лет) в 2017 г., млрд \$



International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/atlas/atlas.html>

Ожидаемая продолжительность жизни снижается ~12 лет у пациентов с диабетом и с ССЗ в анамнезе*

Моделирование потерянных лет жизни в зависимости от статуса заболевания пациентов на исходном уровне по сравнению с пациентами без диабета, инсульта и ИМ



*Male, 60 years of age with history of MI or stroke. CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction; None, population free from T2D, stroke and MI. *The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2015;314:52.*

Ошибочное решение FDA и его последствия

2008 год – публикация результатов мета-анализа о повышении риска инфаркта миокарда при приеме препарата розиглитазон
Требование FDA об обязательном проведении крупных клинических исследований с целью подтверждения сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов

Эффекты ингибиторов НЗКТИ-2

- Предотвращение госпитализации по поводу сердечной недостаточности – классовый эффект
- Предотвращение прогрессирования диабетической болезни почек, ренопротекция – классовый эффект
- Снижение общей и кардиоваскулярной смертности – показано для эмпаглифлозина в группе пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (EMPA-REG)

Эффекты агонистов рецепторов к глюкагон-подобному пептиду-1

Снижение кардиоваскулярной заболеваемости доказано для:

- Лираглютида
- Семаглютида
- Дулаглютида
- Альбиглютида

Новая концепция лечения больных с сахарным диабетом

- **A** – контроль гликемии (предотвращение микрососудистых осложнений заболевания)
- **B** – контроль артериального давления – снижение риска макрососудистых осложнений и диабетической болезни почек, поддержание АД не выше 140/90 мм рт.ст. или 130/80 мм рт.ст. у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска
- **C** – назначение статинов, контроль показателей липидного обмена, агрессивная или умеренная статинотерапия
- **D** – **снижение смертности – общей и кардиоваскулярной**

Некоторые практические вопросы оказания помощи больным сахарным диабетом в Украине

- Функционирует реестр больных, получающих инсулинотерапию
- Обеспечение больных инсулином происходит согласно утвержденной категоризации – полностью бесплатно или с соплатежом
- Увеличивается количество пациентов, у которых проводится определение гликозилированного гемоглобина, но у большинства больных эти показатели неудовлетворительные
- Имеются все препараты инсулина – человеческие и инсулиновые аналоги, в том числе последнего поколения и в комбинации
- Функционируют отечественные производители и имеются инсулины иностранного производства

Новые рекомендации по лечению больных сахарным диабетом пожилого возраста (Американское общество эндокринологов, LeRoith et al., 2019)

- У пациентов пожилого возраста назначение антигипергликемической терапии должно быть индивидуализировано с целью **предупреждения гипогликемических состояний**
- Следует избегать назначения глибенкламида
- Учет сопутствующих когнитивных нарушений, простота режима назначений

Некоторые практические вопросы оказания помощи больным сахарным диабетом в Украине

- Функционирует программа «Доступні ліки»
- Включает метформин, гликлазид, глибенкламид...

Нові дослідження з оцінки серцево-судинної ефективності інгібіторів НЗКТГ-2: які відмінності між представниками класу?

Scherthaner G.

Дослідження серцево-судинної безпеки

- Оцінити профіль безпеки всіх нових цукрознижуючих препаратів¹
- Особлива увага приділяється СС безпеці у пацієнтів з діагностованою СС патологією при ЦД 2 типу¹
- Щоб встановити безпеку нової цукрознижуючої терапії, спонсори повинні продемонструвати, що терапія препаратом не призведе до збільшення СС ризику²
- Первинна мета – продемонструвати не меншу ефективність у порівнянні з плацебо за первинною композитною кінцевою точкою – тяжким небажаним серцево-судинним явищем (ТНССЯ)¹

СС – серцево-судинний. ТНССЯ – тяжке небажане серцево-судинне явище. ЦД2 – цукровий діабет 2 типу.

1. Cefalu et al. *Diabetes Care* 2018; 41:14–31. 2. *Guidance for Industry. FDA, 2008.*

Нові препарати досліджуються відповідно до існуючих медичних стандартів лікування¹

У дослідженнях з оцінки СС безпеки всі пацієнти отримують стандартну терапію для зниження СС ризику і контролю глюкози для досягнення рекомендованих цільових показників

Новий препарат повинен порівнюватися з групою плацебо, що включає встановлену фонову терапію, яка визначається поточними стандартами лікування

СС – серцево-судинний.

EMA, 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf]. Accessed Nov 2018.

На сьогоднішній день дослідження з СС безпеки надають важливе розуміння СС наслідків лікування кількома препаратами з нових класів цукрознижуючої терапії

Інгібітори SGLT2	
2015	EMPA-REG OUTCOME ¹¹ (емпагліфлозин)
2017	CANVAS/CANVAS-R ² (канагліфлозин)
2018	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапагліфлозин)

Агоністи рецепторів GLP-1	
2015	LEADER ⁴ (ліраглутид) ELIXA ⁵ (ліксісенатид)
2016	SUSTAINM-6 ⁶ (семаглутид)
2017	EXSCEL ⁷ (ексенатид)

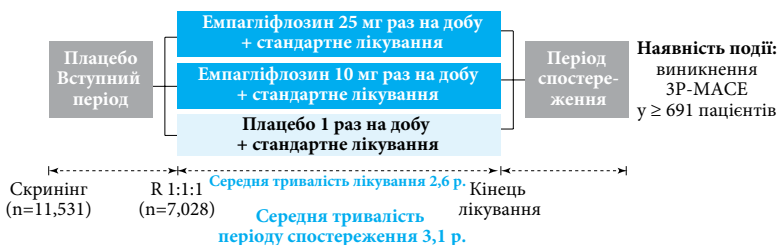
Інгібітори DPP-4	
2013	SAVOR-TIMI 53 ⁸ (саксагліптин) EXAMINE ⁹ (алогліптин)
2015	TECOS ¹⁰ (сітагліптин)
2018	CARMELINA ¹¹ (лінагліптин)

Дослідження СС безпеки – клінічні дослідження, початково задумані для оцінки СС наслідків. В даний час пост-маркетингові дослідження СС безпеки при ЦД 2 типу є вимогою FDA та ЕМА для всіх нових глюкозознижуючих препаратів.

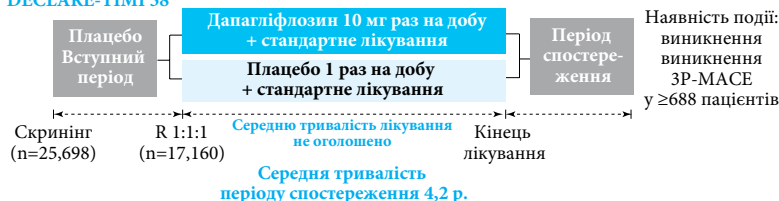
1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
3. Wiviott et al. *New Engl J Med* 2019;380:347–57.
4. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
5. Pfeffer et al. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
6. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
7. Holman et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228–39.
8. Scirica et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
9. White et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
10. Green et al. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
11. Rosenstock et al. *JAMA* 2019;321:69–79.

Дослідження СС безпеки іНЗКТГ2 мають подібні дизайни з урахуванням СС подій

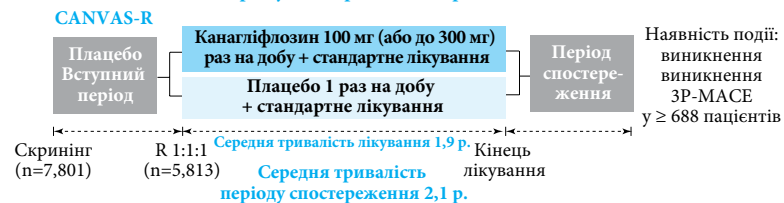
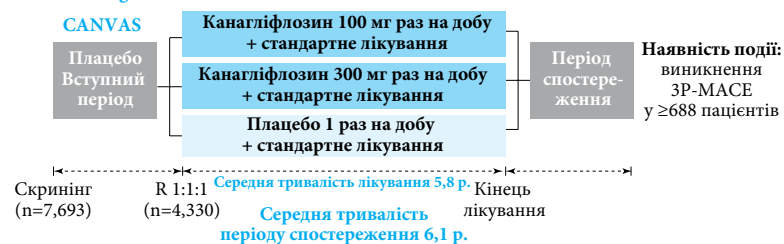
EMPA-REG OUTCOME¹



DECLARE-TIMI 58⁴



CANVAS Program^{2,3}



Три дослідження СС безпеки з іНЗКТГ2, які були опубліковані на сьогоднішній день, поділяли подібний заснований на СС подіях дизайн. В цих дослідженнях пацієнти були рандомізовані для отримання досліджуваного препарату або плацебо на додаток до стандартного лікування.

3P-MACE – трьохфакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. СС – серцево-судинні. R – рандомізація. ІНЗКТГ2 – інгібітор натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу.

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. 3. J&J Press Release. [<https://www.jnj.com/media-center/press-releases/invokana-canagliflozin-significantly-reduces-the-combined-risk-of-cardiovascular-death-myocardial-infarction-and-stroke-in-the-canvas-program>].
4. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

3P-MACE: результати були різними в класі іНЗКТГ2

Всі дослідження СС безпеки по препаратам групи іНЗКТГ2 показали безпеку в СС аспекті, тобто не підвищували ризик розвитку СС подій, але СС ефективність в усьому класі була неспівставною.

EMPA-REG OUTCOME ¹ (емпагліфлозин)	CANVAS/CANVAS-R ² (канагліфлозин)	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапагліфлозин)
✓ Безпека Не поступається плацебо	✓ Безпека Не поступається плацебо	✓ Безпека Не поступається плацебо
✓ Ефективність Перевершує плацебо	✓ Ефективність Перевершує плацебо	✓ Ефективність Не було переваги
▶ За рахунок зниження СС смертності	▶ Ніяких значних переваг не спостерігається в окремих компонентах	▶ Ніяких значних переваг не спостерігається в окремих компонентах

Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

3P-MACE – трифакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. СС – серцево-судинна. ІНЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортер переносник глюкози 2 типу.

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
3. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

СС смерть: зниження ризику спостерігалось при прийомі емпагліфлозину

При порівнянні компонентів 3P-MACE частота ІМ та інсульту була незмінна у всіх дослідженнях СС безпеки з інгібіторами НЗКТГ2, тоді як СС смертність зменшувалася в EMPA-REG OUTCOME®

EMPA-REG OUTCOME ¹ (емпагліфлозин)	CANVAS/CANVAS-R ² (канагліфлозин)	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапагліфлозин)
↓ Зниження на 38% СС смертності	▶ Без істотних змін СС смертність	▶ Без істотних змін СС смертність
▶ Без смертності Інсульт, ІМ	▶ Інсульт ІМ	▶ Інсульт ІМ

3P-MACE – трифакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. НЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортёр глюкози 2 типу. СС – серцево-судинний. ІМ – інфаркт міокарда.

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

Частота госпіталізації з приводу СН в класі іНЗКТГ2

Хоча дослідження спочатку не були розроблені для того, щоб оцінювати результати по серцевій недостатності, в класі іНЗКТГ2 спостерігалось послідовне зниженні частоти госпіталізації з приводу СН.

Дані досліджень групи іНЗКТГ2 по зниженню частоти госпіталізації з приводу СН.

EMPA-REG OUTCOME ¹ (емпагліфлозин)	CANVAS/CANVAS-R ² (канагліфлозин)	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапагліфлозин)
↓ ННФ 35%* зниження	↓ ННФ 33%† зниження	↓ ННФ 27%† зниження

*P<0.05. † – тільки за дослідницьким аналізом. СН – серцева недостатність. СС – серцево-судинний. НЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортёр глюкози 2 типу. ННФ – зниження частоти госпіталізації з приводу СН

Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

Зниження частоти госпіталізації з приводу СН: стабільне зниження ризику при застосуванні інгібіторів НЗКТГ2, незалежно від встановленого АССС захворювання¹

Назва дослідження	Випадків на 1000 ПР		Зниження частоти госпіталізації з приводу СН HR (95% CI)	Значення P
	Інгібітор НЗКТГ2	Плацебо		
Пацієнти з АСССЗ				
EMPA-REG OUTCOME®	9,4	14,5	0,65 (0,50; 0,85)	
Програма CANVAS	7,3	11,3	0,68 (0,51; 0,90)	
DECLARE-TIMI 58	11,1	14,1	0,78 (0,63; 0,97)	
Об'єднаний аналіз (всі інгібітори НЗКТГ2)			0,71 (0,62; 0,82)	<0,0001
Пацієнти з множинними факторами ризику				
Програма CANVAS	2,6	4,2	0,64 (0,35; 1,15)	
DECLARE-TIMI 58	3,0	4,6	0,64 (0,46; 0,88)	
Об'єднаний аналіз (всі інгібітори НЗКТГ2)			0,64 (0,48; 0,85)	0,0021

Значення P для різниці в підгрупах: 0.38

← 0,25 0,5 1 2 →
На користь лікування На користь плацебо

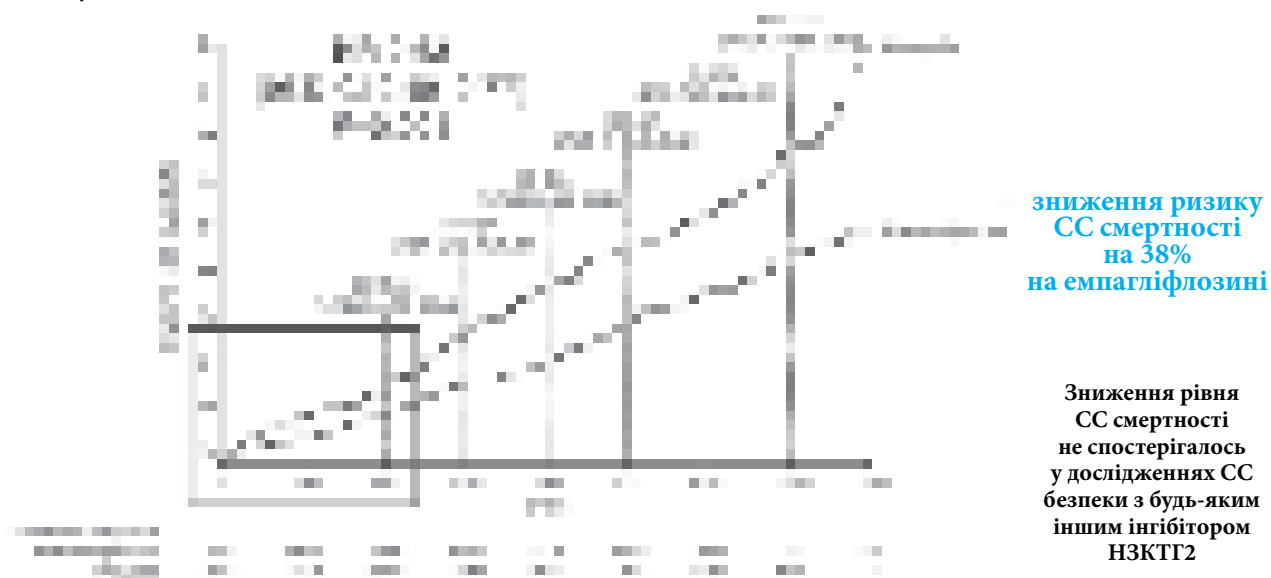
Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

АСССЗ - атеросклеротичне серцево-судинне захворювання. CI – довірчий інтервал. ННФ – госпіталізація з приводу серцевої недостатності. HR – відношення ризиків. ПР – пацієнт-рік. НЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортёр переносник глюкози 2 типу.

1. Zelniker et al. *Lancet* 2019;393:31–9.

EMPA-REG OUTCOME® — зниження СС смертності на емплагліфлозині

Зниження ризику СС смерті на емплагліфлозині спостерігалось на ранній стадії і підтримувалося протягом усього дослідження¹



CI – довірчий інтервал. СС – серцево-судинний. HR – відношення ризиків.

1. Zinman et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.

Чи може різна СС патологія у пацієнтів з ЦД 2 типу в дослідженнях пояснювати різні результати досліджень СС безпеки з різними і НЗКТГ2?

% пацієнтів з наявністю...	EMPA-REG OUTCOME ¹ (емплагліфлозин)	CANVAS/-R ² (канагліфлозин)	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапагліфлозин)
ІХС	76 %	56 %	33 %
Цереброваскулярна патологія	10 %	14 %	10 %
Серцева недостатність	23 %*	19 %	8 %
ППА	21 %	21 %	6 %

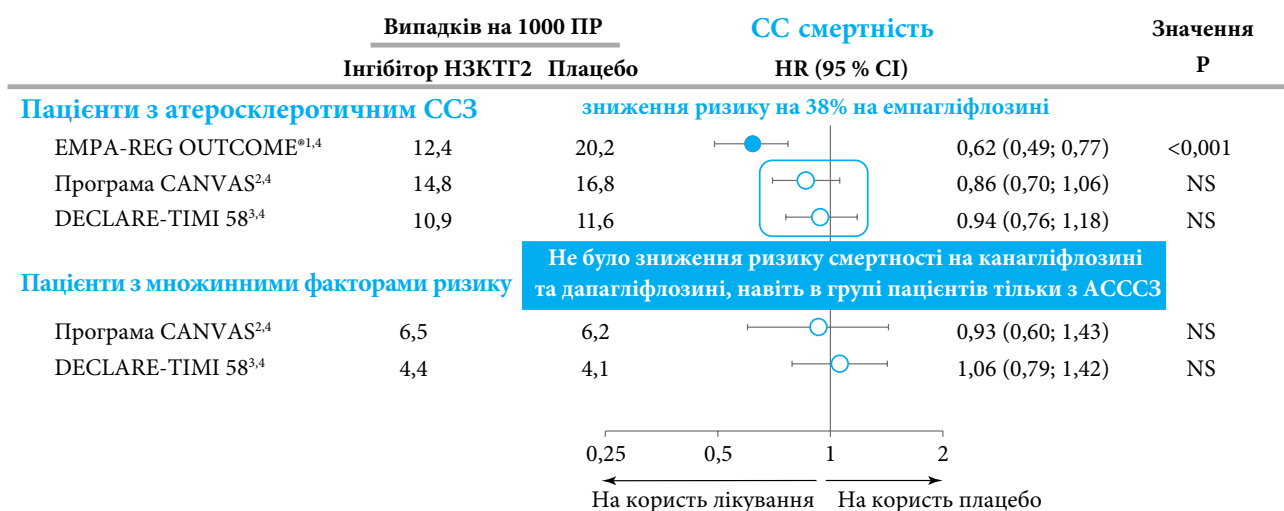
Визначення можуть відрізнятися між дослідженнями. *Інсульт в анамнезі.

ІХС – ішемічна хвороба серця. СС – серцево-судинний. ППА – патологія периферичних артерій. НЗКТГ-2 – натрій-залежний ко-транспортер глюкози 2 типу.

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

Частота госпіталізації з приводу СН: стабільне зниження ризику при застосуванні інгібіторів НЗКТГ2, незалежно від встановленого на вихідному рівні АСССЗ¹

Вплив лікування на СС смертність був різним в дослідженнях СС безпеки між різними інгібіторами НЗКТГ2

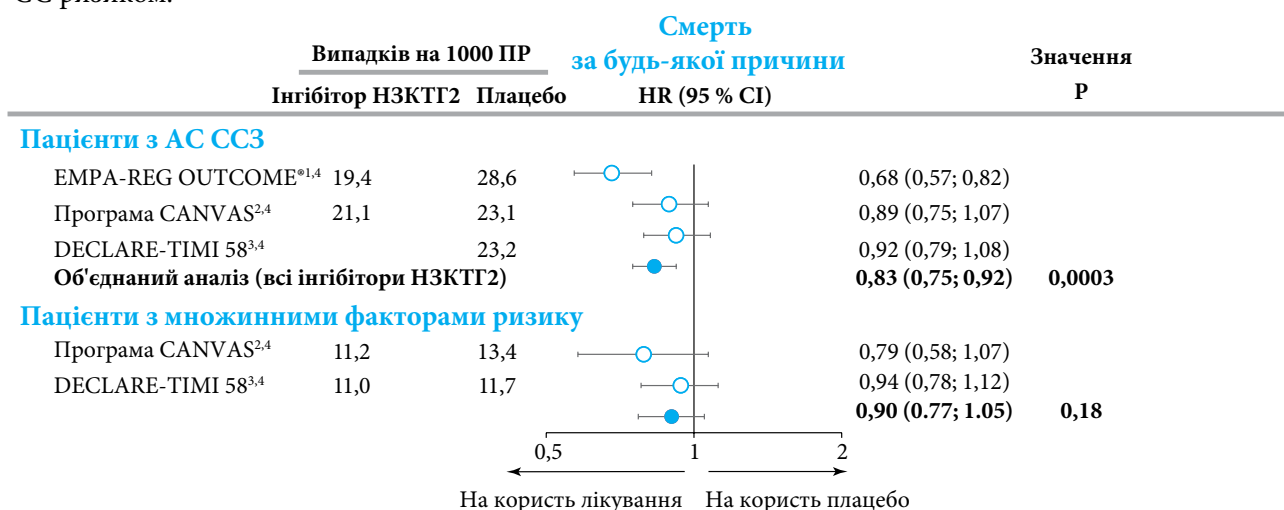


Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

CI – довірчий інтервал. СС – серцево-судинний. АС ССЗ – расшифровка атеросклеротичне серцево-судинне захворювання. ССЗ – серцево-судинні захворювання. CVOT – дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків. HR – відношення ризиків. NS – недостовірно. ПР – пацієнто-рік. НЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортер глюкози 2 типу. ЦД2 – цукровий діабет 2 типу.
 1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. 4. Zelniker et al. *Lancet* 2019;393:31–9.

Смертність за будь-якої причини: зниження ризику доведено лише для емплагліфлозину¹

На додаток до СС смертності, рівень смертності за будь-якої причини було також знижено при застосуванні емплагліфлозину – але не з іншими інгібіторами НЗКТГ2, навіть при стратифікації за базовим СС ризиком.



Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

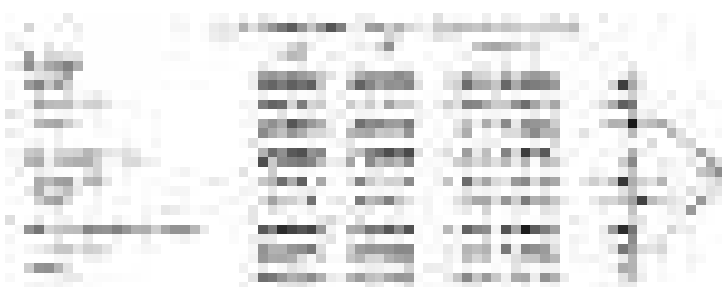
АС ССЗ – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання. CI – довірчий інтервал. СС – серцево-судинний. HR – відношення ризиків. ПР – пацієнто-рік. НЗКТГ2 – натрій-залежний ко-транспортер глюкози 2 типу.
 1. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.

Чи було DECLARE-TIMI 58 недостатньо потужним для виявлення користі?

Розглядаючи частоту подій, ми бачимо, що DECLARE-TIMI 58 мало **порівнянну або навіть кращу потужність**, ніж EMPA-REG OUTCOME® для виявлення ознак 3P-MACE, СС смертності або загальної смертності у пацієнтів з АС ССЗ*.

	DECLARE-TIMI 58 ¹ Усі пацієнти з АССП* (N=6,974)	EMPA-REG OUTCOME® ² Усі пацієнти з АССП* (N=7,020)
Випадки 3P-MACE, n (%)	1,020 (14,6 %)	772 (11,0 %)
Випадки СС смерті n (%)	316 (4,5 %)	309 (4,4 %)
Випадки смерті за всіма причинами n (%)	626 (9,0 %)	463 (6,6 %)

Показники для всіх трьох кінцевих точок були **вищими** в когорті АС ССЗ DECLARE-TIMI 58, ніж у EMPA-REG OUTCOME®



Незважаючи на це, жодного з ключових результатів у пацієнтів з АС ССЗ в DECLARE-TIMI 58 не було виявлено.

Визначення можуть відрізнятися між дослідженнями. 3P-MACE – трьохфакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. АС ССЗ – атеросклеротична серцево-судинна патологія. СС – серцево-судинний. MACE – тяжке небажане серцево-судинне явище. МФР – множинні фактори ризику.

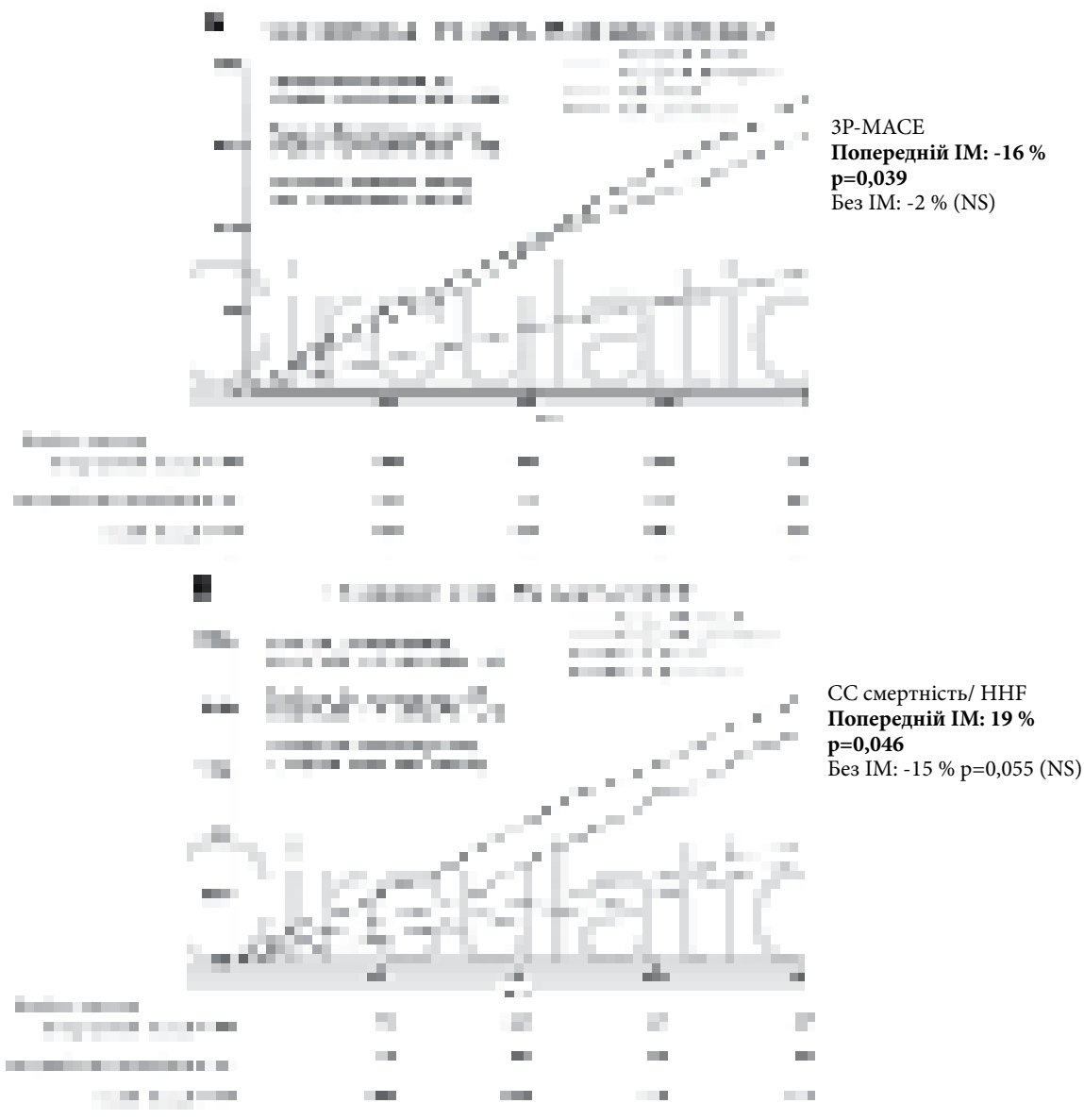
1. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. 2. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.

Використані скорочення.

АЗР — абсолютне зниження ризику.
 АССП — атеросклеротична серцево-судинна патологія.
 ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка.
 ІМ — інфаркт міокарда.
 ІХС — ішемічна хвороба серця.
 МФР — множинні фактори ризику.
 ППА — патологія периферичних артерій.
 рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.
 СН — серцева недостатність.
 СС — серцево-судинний.
 ССП — серцево-судинна патологія.
 ТНССЯ — тяжке небажане серцево-судинне явище.
 ТПІМ — тромболізис при інфаркті міокарда.
 ХПН — хронічна патологія нирок.
 ЦД2 — цукровий діабет 2 типу.

3P-MACE — трьохфакторне тяжке небажане серцево-судинне явище [складається з серцево-судинної загибелі, нефатального інсульту і нефатального інфаркту міокарда] (3-point major adverse cardiovascular event).
 СІ — довірчий інтервал (confidence interval).
 CVOT — дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків (Cardiovascular Outcomes Trial).
 ННФ — госпіталізація з приводу серцевої недостатності (hospitalisation for heart failure).
 HR — відношення ризиків (hazard ratio).
 MACE — тяжке небажане серцево-судинне явище (major adverse cardiovascular event).
 NS — недостовірно.
 R — рандомізація.
 SGLT2 — натрій-залежний переносник глюкози 2 типу (Sodium-Glucose Linked Transporter of type 2).

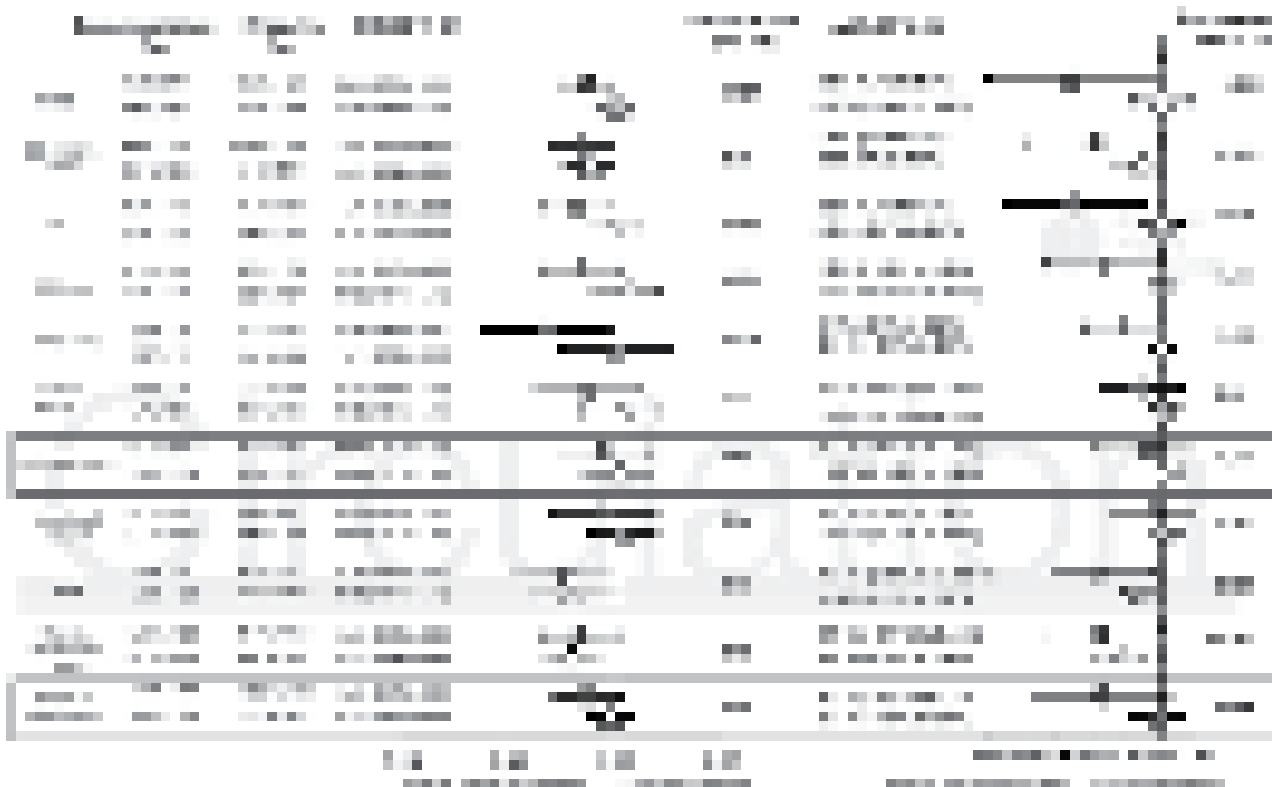
Пацієнти з АС СС3 в DECLARE з попереднім ІМ, які отримували дапагліфлозин, мали переваги у відношенні 3P-MACE та ННФ + СС смертності



*Визначення можуть відрізнятися між дослідженнями. 3P-MACE – трьохфакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. АССП – атеросклеротична серцево-судинна патологія. ННФ – госпіталізація з приводу серцевої недостатності. СС – серцево-судинний. МАСЕ – тяжке небажане серцево-судинне явище. МФР – множинні фактори ризику. ІМ – інфаркт міокарда. NS – недостовірно.

1. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. 2. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.

...однак, дапагліфозин не знижував рівень СС смертності, незалежно від попереднього ІМ¹



Не було виявлено поліпшення у відношенні СС або загальної смертності при застосуванні дапагліфозину

Обидві підгрупи (з попереднім ІМ та без ІМ) **не отримали** при застосуванні дапагліфозину переваги у відношенні смертності

Додатковий аналіз: порівняння груп з попереднім ІМ та без ІМ. Результати показують, що дапагліфозин не надає переваги у відношенні смертності ні для пацієнтів з попереднім ІМ, ні для пацієнтів без попереднього ІМ.



Попередньо заданий субаналіз. АЗР – абсолютне зниження ризику. ІХС – ішемічна хвороба серця. СІ – довірчий інтервал. СС – серцево-судинний. ННФ – госпіталізація з приводу серцевої недостатності. HR – відношення ризиків. MACE – тяжке небажане серцево-судинне явище. ІМ – інфаркт міокарда.

1. Furtado et al. *Circulation* 2019;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.

Зниження рівня СС смертності при використанні емпагліфлозину є стійким та східним для багатьох груп ризику

Аналіз підгруп EMPA-REG OUTCOME не виявив відмінностей в ефекті лікування в наступних базових групах ризику.

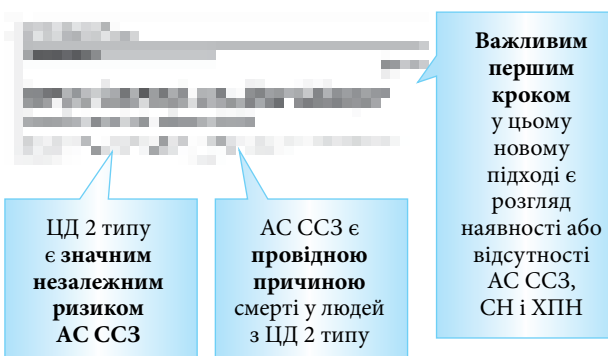
Анамнез ССП	Групи з «нирковим» ризиком
Серцева недостатність ¹	ХПН ⁷
Попередній ІМ ²	Порушення функції нирок ⁷
Попередній інсульт ²	Альбумінурія ⁷
Коронарне шунтування ³	
TIMI 2 ^o prevention risk score ²	Інші фактори
ППА ⁵	Стать ⁸
ГЛШ ⁴	Доза ⁸
Ризик СН ⁶	Літні люди ⁸
	Місцевість ⁸
	Глюкоза крові ⁸

ХПН – хронічна патологія нирок. СС – серцево-судинний. ССП – серцево-судинна патологія. СН – серцева недостатність. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка. ІМ – інфаркт міокарда. ППА – патологія периферичних артерій. ТПМ – тромболізис при інфаркті міокарда.

1. Fitchett et al. *Eur Heart J* 2016;37:1526–34. 2. Fitchett et al. *Circulation* 2019;139:1384–95. 3. Verma et al. *Diabetologia* 2018;61:1712–23. 4. Verma et al. *Diabetes Care* 2019;42:e42–44. 5. Verma et al. *Circulation* 2018;137:405–7. 6. Fitchett et al. *Eur Heart J* 2018;39:363–80. 7. Wanner et al. *Circulation* 2018;137:119–29. 8. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.

Розглядаючи дослідження СС безпеки в клінічній практиці: про що говорять рекомендації?

На підставі даних досліджень СС безпеки, останнє оновлення керівних принципів EASD–ADA щодо ведення пацієнтів з ЦД 2 типу підкреслює важливість урахування АС СС3 на початку лікування¹.



АС СС3 – атеросклеротична серцево-судинна патологія АССП – атеросклеротична серцево-судинна патологія. ХПН – хронічна патологія нирок. СС – серцево-судинний. ССП – серцево-судинна патологія. CVOT - дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків. СН – серцева недостатність. ЦД2 – цукровий діабет.

1. Davies et al. *Diabetologia* 2018;61:2461–98.

Не було відмічено впливу ниркової недостатності на 3P-MACE в будь-якому з досліджень групи iНЗКТГ2 з СС безпеки¹

	Назва дослідження	Випадків на 1000 ПР		3P-MACE HR (95 % CI)	Значення P
		Інгібітор НЗКТГ2	Плацебо		
рШКФ <60 мл/хв/м²	EMPA-REG OUTCOME ^{1,4}	52,7	60,5		0,88 (0,69; 1,13)
	Програма CANVAS ^{2,4}	36,3	49,5		0,69 (0,54; 0,89)
	DECLARE-TIMI 58 ^{3,4}	37,3	43,1		0,92 (0,69; 1,23)
	Об'єднаний аналіз (всі інгібітори НЗКТГ2)				0,82 (0,70; 0,95) 0,0077
рШКФ 60 to <90 мл/хв/м²	EMPA-REG OUTCOME ^{1,4}	30,8	40,6		0,76 (0,61; 0,94)
	Програма CANVAS ^{2,4}	26,8	29,0		0,95 (0,80; 1,13)
	DECLARE-TIMI 58 ^{3,4}	24,5	25,8		0,95 (0,82; 1,09)
	Об'єднаний аналіз (всі інгібітори НЗКТГ2)				0,91 (0,82; 1,00) 0,052
рШКФ ≥90 мл/хв/м²	EMPA-REG OUTCOME ^{1,4}	35,4	32,2		1,10 (0,77; 1,57)
	Програма CANVAS ^{2,4}	20,8	23,6		0,84 (0,62; 1,13)
	DECLARE-TIMI 58 ^{3,4}	18,8	19,7		0,94 (0,80; 1,10)
	Об'єднаний аналіз (всі інгібітори НЗКТГ2)				0,94 (0,82; 1,07) 0,35

0,5 1 2
На користь лікування На користь плацебо

Значення P для різниці в підгрупах: 0,23

Дослідження не можна безпосередньо порівнювати через відмінності в дизайні та популяції досліджень.

3P-MACE – трьохфакторне тяжке небажане серцево-судинне явище. CI – довірчий інтервал. CVOT – дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків. рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. HR – відношення ризиків. ПР – пацієнто-рік. SGLT2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу.

1. Zelniker et al. *Lancet* 2019;393:31–9.

Розглядаючи дослідження СС безпеки в клінічній практиці: який інгібітор НЗКТГ2 вибрати?

EASD–ADA рекомендації віддають перевагу препарату з доведеною СС ефективністю^{1,2} – які докази є?

СС ефективність ³
Емпагліфлозин має найширший діапазон доказів СС ефектів в значному діапазоні підгруп
Канагліфлозин і дапагліфлозин також мають докази зниження ЧГ з приводу СН – але не мають доказів протективного впливу у відношенні СС смертності

Ефективність у відношенні нирок ³
Всі інгібітори НЗКТГ2 мали докази захисного впливу у відношенні прогресування захворювання нирок серед груп ризику
Хоча ниркові результати були вторинними (і тільки дослідницькими для канагліфлозину і дапагліфлозину) – поточні дослідження дадуть кращі докази ⁴⁻⁶

СС – серцево-судинний. CVOT – дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків. HNF – госпіталізація з приводу серцевої недостатності. SGLT2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу.

1. Davies et al. *Diabetologia* 2018;61:2461–98. 2. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41 (Suppl 1): S1–159. 3. Zelniker et al. *Lancet* 2019;393:31–9. 4. NCT02065791. 5. NCT03036150. 6. NCT03594110.

Врахування досліджень СС безпеки в клінічній практиці: які пацієнти мають ризик СС захворювань?

Пацієнти з ЦД 2 типу можуть мати не діагностоване діабетичне ураження серця, але без характерних симптомів¹. Рекомендації визнають, що ЦД 2 типу сам по собі є незалежним фактором ризику для ССЗ².



СС – серцево-судинний. ССП – серцево-судинна патологія. СН – серцева недостатність. ЦД2 – цукровий діабет.

1. Scherthaner et al. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:145. 2. Davies et al. *Diabetologia* 2018;61:2461–98.

Резюме

Тепер ми маємо дані про СС результати трьох препаратів групи і НЗКТГ2 з трьох досліджень СС безпеки – результати досліджень відрізнялися для всіх препаратів

Емпагліфлозин є єдиним інгібітором НЗКТГ2 який довів зниження ризику СС смертності. Всі три препарати класу і НЗКТГ2 знижують частоту госпіталізації з приводу СН. Зниження СС та загальної смертності не є ефектом класу

Невідповідності, можливо, були викликані відмінностями між препаратами або дизайном дослідження

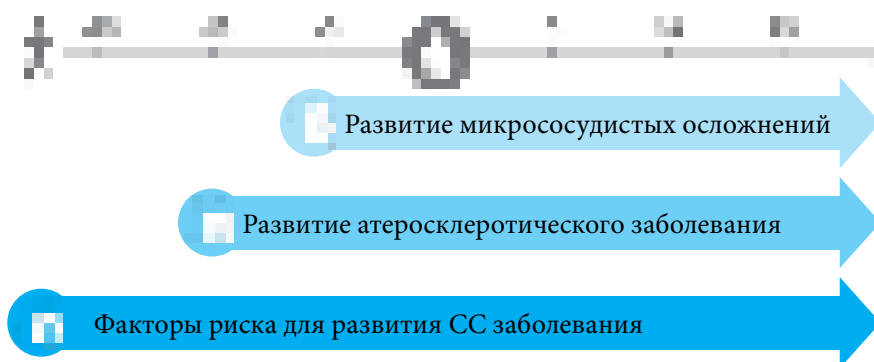
Оновлені рекомендації EASD–ADA рекомендують розглядати включення інгібіторів і НЗКТГ2 на ранній стадії лікування, в якості першого доповнення до метформіну при клінічній маніфестації ССЗ, СН або ХХН

ССП – серцево-судинна патологія. СС – серцево-судинний. CVOT – дослідження з оцінки серцево-судинних наслідків. СН – серцева недостатність. ННФ – госпіталізація з приводу серцевої недостатності. НЗКТГ2 – натрій-залежний переносник глюкози 2 типу. ЦД2 – цукровий діабет 2 типу. ХХН – хронічна хвороба нирок

Оптимальные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа: имплементация доказательной базы в клиническую практику

Перцева Н. О.

СС заболевание может развиваться и до постановки диагноза СД 2 типа



СС – сердечно-сосудистый; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

Adapted from Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. Prim Care 1999;26:771; Nathan DM. N Engl J Med 2002;347:1342; UKPDS Group. Diabetes 1995;44:1249.

СД 2 типа является фактором риска развития ССЗ, что определяет необходимость кардиопротекции



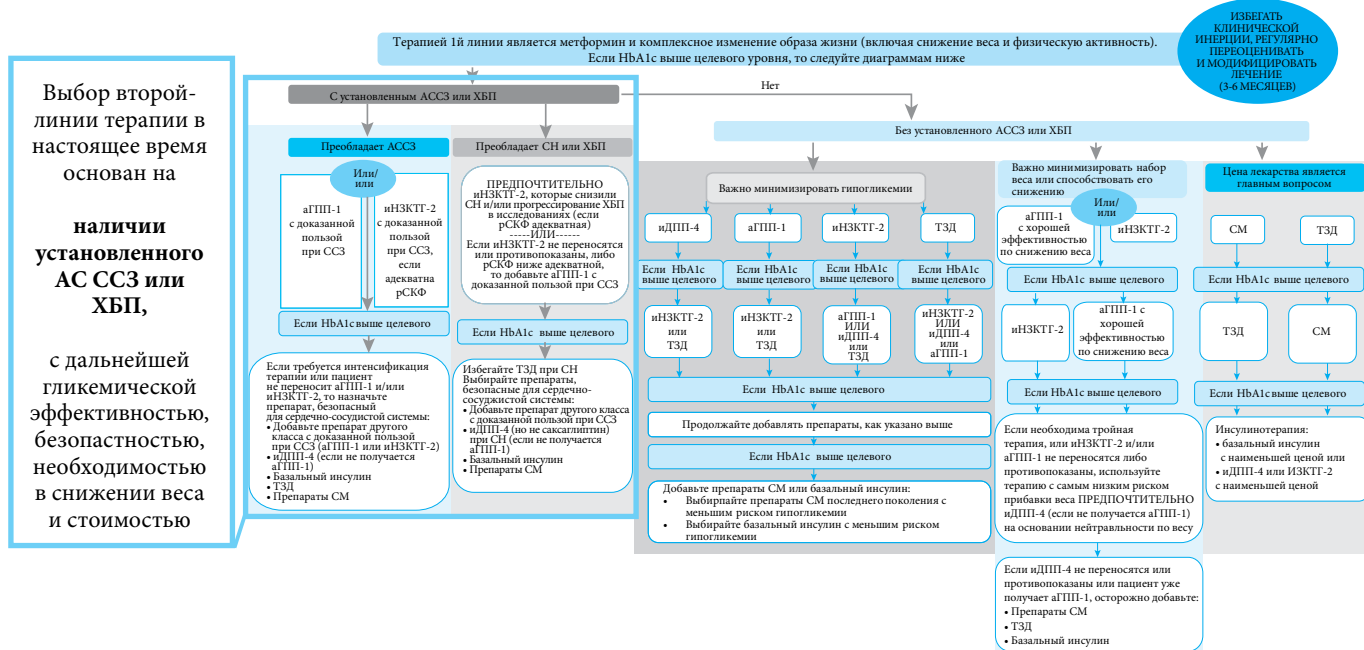
Пациенты с диабетом и хотя бы одним фактором СС риска или поражением органа-мишени, должны быть рассмотрены как пациенты **очень высокого СС риска...**



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice – European Society of Cardiology

СС – сердечно-сосудистый; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
Piepoli MF et al. Eur Heart J 2016;37:2315.

Консенсус ADA-EASD 2018 представляет собой серьезное изменение парадигмы в подходе к терапии пациентов с СД 2 типа



Изученные на сегодня иНЗКТГ-2, скорее всего имеют преимущества для сердечно-сосудистой системы у пациентов с установленными АС ССЗ. Преимущества доказаны для эмпаглифлозина, более чем для канаглифлозина ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; Д2Т – диабет 2 типа GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2 Davies MJ et al. *Diabetes Care* 2018; doi: 10.2337/dci18-0033.

ADA Стандарты оказания Медицинской Помощи при Диабете – Январь 2019 Секция 10. Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками



Сахароснижающая терапия и СС исходы

“...в настоящее время существует несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований демонстрирующих статистически значимое снижение СС событий для двух из одобренных FDA препаратов группы иНЗКТГ-2 (эмпаглифлозин и канаглифлозин) и трех одобренных FDA агонистов ГПП-1 (лираглутид, альбиглутид и семаглутид)...”

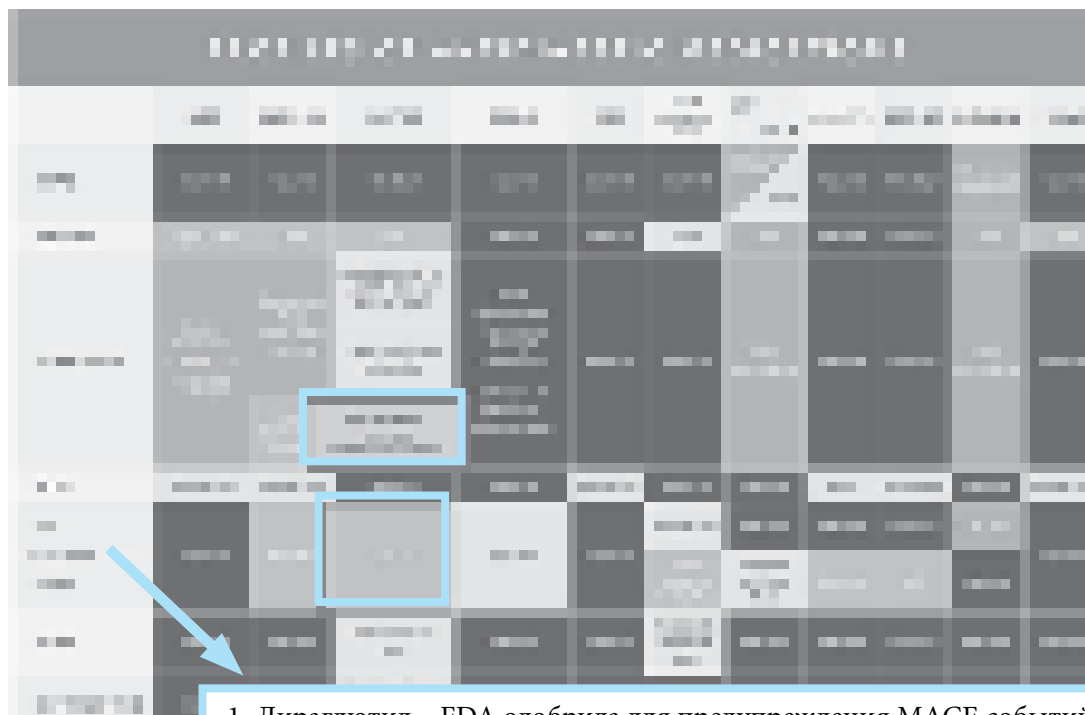
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сахароснижающая терапия и СН (pS118)

“При использовании иНЗКТГ2 наблюдаются преимущества относительно случаев СН... Эти предварительные результаты, которые убедительно свидетельствуют о преимуществах иНЗКТГ2, связанных с СН (особенно в профилактике СН), сопровождаются новыми результатами исследований у пациентов с установленной СН, как у пациентов с диабетом, так и без диабета, для определения их эффективности в лечении СН”

ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2019 are endorsed by the American College of Cardiology; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; СН – сердечная недостаточность, GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019;42:S1.

ААСЕ/АСЕ Комплексное управление СД 2 типа Алгоритм – Февраль 2019



1. Лираглутид – FDA одобрила для предупреждения MACE событий
2. Эмпаглифлозин – FDA одобрила для снижения СС смертности; Канаглифлозин - FDA одобрила для снижения MACE событий
3. Только эмпаглифлозин и канаглифлозин показали СС и почечные преимущества
4. Лираглутид показал только преимущества по отношению к ССЗ и ХБП

See notes page for abbreviations Garber AJ et al. *Endocr Pract* 2019;25:69.

Этапы внедрения доказательной базы в клиническую практику



Клиническая практика

На основании результатов EMPA-REG OUTCOME были изменены рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа. На сегодняшний день анонсирован результат РКП по эмпаглифлозину по снижению частоты госпитализации по причине СН. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME и реальной клинической практики по эмпаглифлозину комплиментарны. Результаты РКП подтверждают результаты исследования EMPA-REG OUTCOME.

CVOT, cardiovascular outcomes trial, РКП – реальная клиническая практика

1. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. 2. Kosiborod et al. *Circulation* 2017;136:249–59. 3. Piepoli et al. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.

Как Джардинс® (эмпаглифлозин) может улучшить продолжительность жизни?



По различным оценкам, у 60-летнего пациента с диабетом теряется 6–7 лет жизни по сравнению с человеком такого же возраста, но без диабета. И эта цифра увеличивается до 11-16 лет при наличии у пациента с СД2 типа еще и ССЗ¹

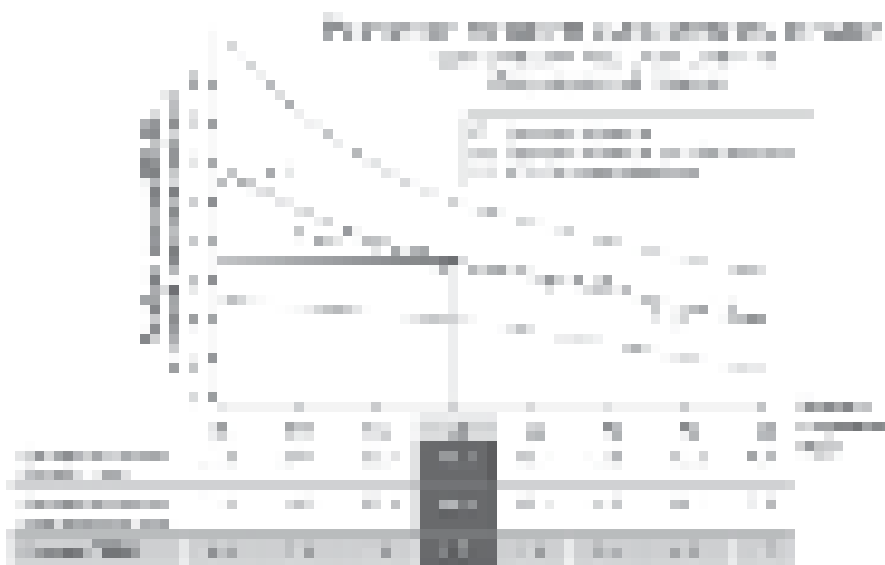


Используя актуарные методы оценки, на основании данных исследования EMPA-REG OUTCOME®, уже просчитано преимущество долгосрочного влияния эмпаглифлозина на продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа²

*History of stroke and/or MICVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2015;314:52–60. 2. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

Увеличение продолжительности жизни при применении Джардинс® (эмпаглифлозина) у пациентов с СД 2 типа и ССЗ



Просчет сделан на основе моделирования за наблюдательный период в EMPA-REG OUTCOME® и показывает что:

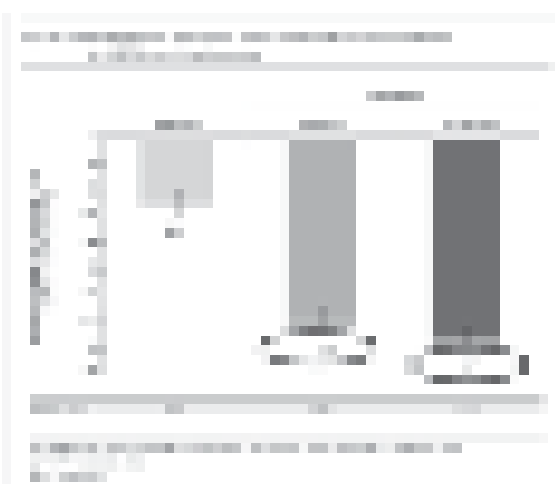
**ЭМПАГЛИФЛОЗИН
МОЖЕТ УЛУЧШИТЬ
ВЫЖИВАЕМОСТЬ
БОЛЕЕ ЧЕМ НА 4.5 ГОДА**

у пациентов с СД 2 типа и установленными ССЗ

CI, confidence interval; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; Д2Т, диабет 2 типа.

1. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

Эффективность применения Джардинс® (эмпаглифлозин) относительно: веса, САД, НbA1c



САД – систолическое артериальное давление

Roden M, Weng J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-219. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:3396-3404. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Hach T et al. Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: pooled data from four pivotal phase III trials. *Diabetes.* 2013; Suppl 1: P69-LB.

Заключение

<p>На основании моделирования, 60-летний пациент с СД 2 типа и установленным ССЗ</p>	<p>Необходимо оценивать не только снижение уровня глюкозы, но и оценивать доказанные преимущества сахароснижающих препаратов</p>	<p>СС преимущества молекулы эмпаглифлозина признаны в Международных Рекомендациях</p>
<p>Может в среднем жить на 2.5 года дольше при добавлении Джардинс® (эмпаглифлозина) к стандартному лечению</p>	<p>что приведет к улучшению качества жизни, предупреждению осложнений и смертности</p>	<p>То есть использование Джардинс® (эмпаглифлозина) является предпочтительным согласно Рекомендаций во многих клинических ситуациях по сравнению с широко применяемыми в настоящее время другими сахароснижающими препаратами</p>

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИНЗКТГ2 – ингибиторы натрий-зависимого ко-транспортера глюкозы 2 типа; СС – сердечно-сосудистый.

Клінічні прояви, діагностика та лікування діабетичної нейропатії

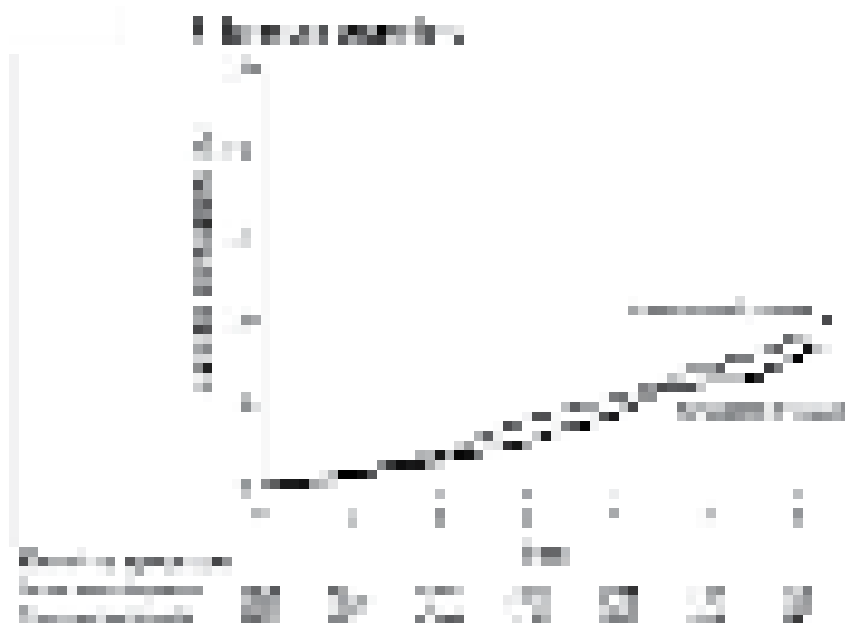
Peter Kempler

Рекомендації по діабетичній нейропатії: Комісія Консенсусу Торонто



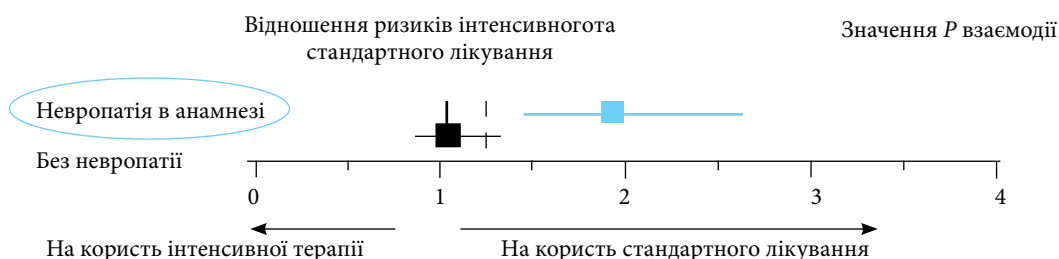
Діабетична нейропатія: оновлення визначення, критеріїв діагностики, оцінки тяжкості та методів лікування

Дослідження ACCORD: інтенсивний контроль глюкози значно підвищує загальну смертність



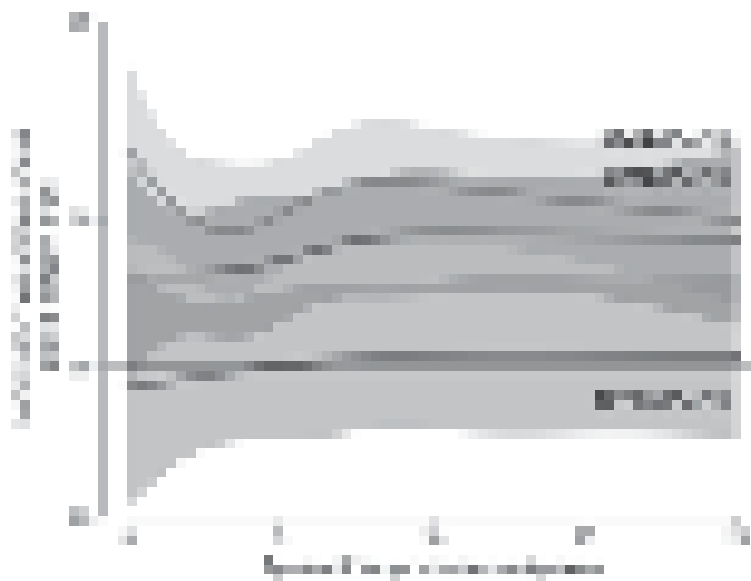
The ACCORD Study Group *N Engl J Med* 2008, 385: 2545-2559.

Дослідження ACCORD – Анамнез нейропатії був найсильнішим незалежним предиктором смертності серед пацієнтів з інтенсивною терапією



Calles-Escandon J et al, *Diabetes Care* 2010; 33: 721-727.

Нейропатія та нефропатія підвищують рівень смертності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу



Diabetologia <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4812-6>; Published online on 16 Jan 2019

Парадокс діабетичної нейропатії

«Позитивні» симптоми

- Стійкий пекучий або тупий біль
- Пароксизмальний електричний, стріляючий, колючий біль
- Дизестезії (болючі парестезії)
- Викликаний біль (гіпералгезія, аллодинія)
- Оніміння

«Негативні» симптоми (дефіцит)

- Гіпоалгезія, аналгезія
- Гіпестезія, анестезія
- ↓ рефлексів і відчуття температури, вібрації, натискання

Ознаки нейропатичного болю

Біль, спричинений стимулами (проводиться лікарем-експертом)

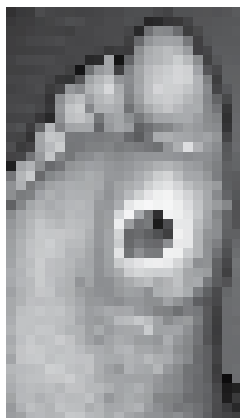
Гіпералгезія

Підвищена реакція на стимул, що зазвичай є болючим

Аллодинія

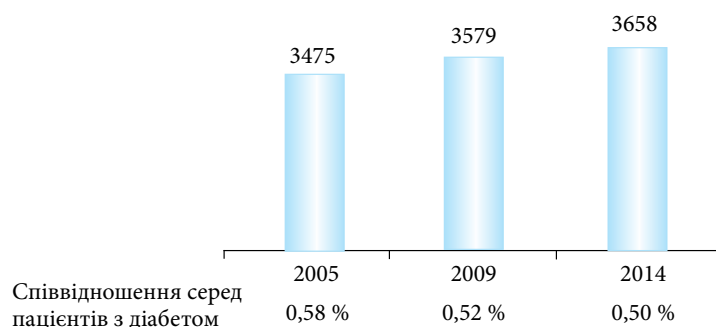
Ознаки нейропатичного болю
Біль через стимул, який зазвичай не є болючим

Безсимптомна виразка ступні,
що існує вже кілька місяців



Zick R., Brockhaus KE. Diabetes mellitus.
Fußfibel, Kirchheim, Mainz 2000.

Угорщина – 10 ампутацій на деньу пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу



Kempler P et al. Diabetologia Hungarica 2016; 24: 177-188.



3 колекції професора Solomon Tesfaye

Невропатія дрібних волокон

Класичні симптоми діабетичної невропатії +
мінімальні або ніяких ознак невропатії

↓
Результати різних діагностичних тестів зазвичай є
нормальними

Яка ключова проблема в лікуванні пацієнтів з нейропатією дрібних волокон?

- Незважаючи на характерні симптоми при негативних результатах, діагноз невропатії дрібних волокон не встановлюється
- Часте скеровання до ангіолога, ревматолога та ін.

Біопсія шкіри

Знижена щільність внутрішньоепідермальних нервових волокон (IENFD)



Пунктат 3 мм, імуногістохімія, PGP 9.5
Ziegler, Textbook of Diabetes, 2010.

Нейропатія дрібних волокон «Головна ідея»

Діагностика і лікування нейропатії дрібних волокон повинні базуватися на клінічних симптомах

Лікування діабету та його ускладнень

- Інсулін
- Пероральні антидіабетичні засоби
- Препарати, що знижують ліпіди
- Антигіпертензивні препарати
- Аспірин

ВСІ ВАРІАНТИ Є ПАРОГЕНЕТИЧНО ОРІЄТОВАНИМ ЛІКУВАННЯМ

Симптоми ортостатичної гіпотензії можуть бути неправильно витлумачені як гіпоглікемія

Вибір патогенетично орієнтованої терапії для лікування нейропатії при цукровому діабеті

- Оптимальний глікемічний контроль
- Управління факторами ризику
- Бенфотіамін
- Альфа-ліпоєва кислота

Терапія діабетичної нейропатії

Патогенетично орієнтоване лікування

Симптоматичне лікування

Терапія діабетичної нейропатії

Активация нормального метаболічного шляху

Інгібування альтернативного метаболічного шляху

Гіркі наслідки солодкого удару по нервах

Орос М. М.

Діабетична полінейропатія

- Частота розвитку ДП у хворих на ЦД типу 1 становить 13-54%, у хворих на ЦД типу 2 – 17-45%.
- За даними ряду епідеміологічних досліджень, частота ДП при всіх типах СД варіює від 5 до 100%.

Полінейропатія та ожиріння

- Більше 2,1 млрд. населення мають надмірну вагу або ожиріння
- З'єднання з преддіабетом і типом ЦД 2
- Контроль глюкози має невеликий вплив на профілактику ЦД 2 типу (Callaghan, 2012)
- Компоненти метаболічного синдрому (H, dysL, запалення та інсулінорезистентність більше, ніж гіперглікемія впливають на розвиток поліневропатії (Paranas 2011, 2013)

Патогенез ДП

Гіперглікемія

- Реологічні зміни – підвищують ендонеуріальний судинний опір і зменшують нервовий кровотік.
- Виснаження нервового міоінозітолу шляхом конкурентного поглинання & активує протеїнкіназу С
- Активує шлях поліолу в нервовій тканині за допомогою альдозної редуктази
- Накопичення сорбіту і фруктози в нерві
- Неферментативне глікозилювання структурних нервових білків.
- Глюкоза, автоокислення – токсичні реакційноздатні кисневі інтермедіати.

Мета лікування діабетичної нейропатії

Лікування\профілактика причин виникнення болю

Лікування болю

Покращення фізичного та психологічного стану

Покращення якості життя

Контроль гіперглікемії

Загалом прийнято, що інтенсивна терапія діабету, спрямована на близьку нормоглікемію, повинна бути першим кроком у лікуванні будь-якої форми ДП, але особливо важливий до виникнення ДП

Полінейропатія вегетативних волокон

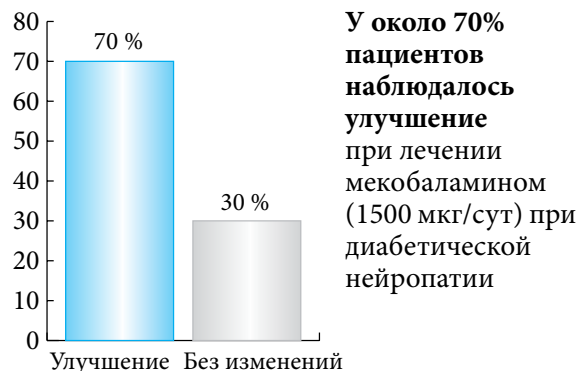
- Голова ліжка підвищена від 6 до 10 дюймів.
- Попереджає втрати солі та води протягом ночі і веде боротьбу з гіпертонічною хворобою.
- Дві чашки міцної кави або чаю з їжею
- Часті маленькі прийоми їжі
- Щоденне споживання рідини (> 20 oz / день) і прийом солі (10-20 г / добу).
- Еластичні панчохи для тіла можуть бути корисними за рахунок зменшення венозної ємності в ліжку, але погано переносяться.
- Об'ємне розширення плазми може здійснюватися флудрокортизоном (0,1-0,6 мг / день).

Лікування периферичної діабетичної нейропатії (FDA)

Параметри	Особливості
Рівень глюкози	Може мати вплив щодо початку розвитку ДП
ТЦА	Ефективні, але мають багато побічних ефектів
СІЗЗС	FDA не виявило ефективність більшу за плацебо
Антиконвульсанти та антидепресанти	Прегабалін та дулоксетин
Метикобаламін	Нейропротекція та регенерація мієліну

Managing Neuropathic Pain: New Approaches For Today's Clinical Practice Charles E. Argoff, MD, www.medscape.com

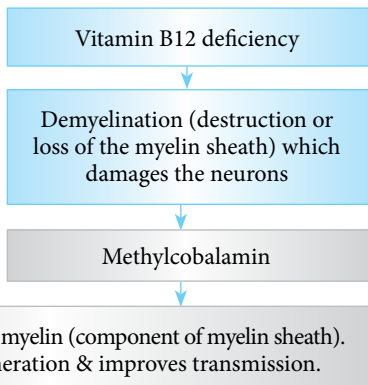
Ефективність метилкобаламіна при діабетической нейропатии:



Ref: Yashio G et al, Jap. J. Clin. Exp. Med., 1979, 56(12): 4111.

Methylcobalamine

Methylcobalamin is the active form of vitamin B12 acting as a cofactor for methionine synthase



Влияние метформина на концентрацию витамина B12 у больных с СД 2 типа

Длительный прием метформина ассоциирован со снижением на 19% уровня витамина B12

- Клинические исследования и метаанализы многократно подтвердили взаимосвязь приема метформина и гиповитаминоза B12.
- Дотации B12 способствуют компенсации вызываемых метформином нарушений обмена витамина B12.

Нечаева Г.И. и соавт., 2017.

Алгоритм профилактики и лечения дефицита витамина B12 на фоне терапии метформином у пациентов с СД1



Реімбурсація інсулінів у Центральній та Східній Європі (ЦСЄ): основні тенденції

Молнар Марк Петер

Основні виклики, пов'язані з компенсацією вартості препаратів у регіоні ЦСЄ: особи, які приймають рішення, всюди вбачають неефективність та прагнуть економії

- ➔ Ризики та можливості моделей фінансування біопрепаратів
- ➔ Основи формування цінності та спільні ініціативи у сфері оцінки технологій в області охорони здоров'я (НТА) і закупівель
- ➔ Альтернативні/інноваційні моделі ціноутворення та укладання договорів
- ➔ Схеми нерегулярного фінансування (наприклад, фінансування в порядку виключення, фонди боротьби з онкологічними захворюваннями, індивідуальне фінансування)
- ➔ Докази з реальної медичної практики (Real World Evidence): сфери застосування та обмеження
- ➔ Пошук інформації в різних джерелах

Область застосування інсулінів – це ніби держава в державі. Сучасні підходи й тенденції майже не проникають у цю сферу, і причини такої її унікальності – головним чином історичні

Інсуліни з'явилися набагато раніше, ніж програми компенсації за препарати*



Ми застосовуємо інсуліни набагато довше, ніж програми компенсації препаратів, і саме тому зараз впроваджено так мало дієвих програм для цього унікального виду лікування.

*Джерела: McClatchey: *A Brief History of Insulin*; Quianzon-Cheikh: *History of insulin*; Vogler et al: *Medicines Reimbursement Policies In Europe*.

Міркування щодо оплати і ставлення до людського інсуліну

- 1 Як показує історія, спочатку був інсулін, а потім – платники...
- 2 Із цього випливає унікальний висновок: втручатися та вносити заміни до реімбурсації інсулінів для платників практично неможливо
- 3 Безкоштовний людський інсулін є невід'ємною частиною універсальних систем охорони здоров'я майже в усіх країнах Європи
- 4 Доступ до людського інсуліну – це швидше показник гуманізму, ніж питання реімбурсації
- 5 У більшості країн немає обмежень щодо реімбурсації та відсутні суттєві бар'єри чи контроль
- 6 У більшості країн пацієнт вносить лише мінімальну частку вартості інсуліну людини або отримує його повністю безкоштовно

Міркування платників і ставлення до аналогів інсуліну

- 1 Платники сприймають необхідність реімбурсації інсулінів як неминучий факт. Платники не наполягають на застосуванні обмежень на інсулін людини.
- 2 З іншого боку, аналогові інсуліни вважаються «звичайним» інноваційним препаратом, і тому всі платники прагнуть застосувати їх у звичайному вигляді програм реімбурсації ліків.
- 3 У більшості країн платники розуміють користь аналогових інсулінів, але здебільшого вважають, що їхні переваги полягають лише у зручності застосування пацієнтом.
- 4 У багатьох країнах платники наполягають, щоб лікарі призначали аналогові інсуліни лише в окремих випадках, і це часто означає певну компенсацію «другої лінії» або обмежені популяції пацієнтів.
- 5 У більшості країн сумісна оплата за інсуліни людини не передбачена, проте сумісна оплата за аналоги інсуліну може бути теоретичною альтернативою.
- 6 Платники часто визнають переваги аналогів інсуліну, але вони не хочуть покривати різницю у вартості між людськими й аналоговими інсулінами і мають занепокоєння з точки зору фармакоекономічної перспективи.

Переваги аналогів інсуліну

Визначення

Аналог інсуліну – це модифікована форма інсуліну, яка відрізняється від природного інсуліну, але придатна для використання людиною і виконує ті ж функції, що й людський інсулін, з точки зору глікемічного контролю. Завдяки генній інженерії відповідної ДНК послідовність амінокислот інсуліну може бути змінена, щоб отримати змінені характеристики його абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення.

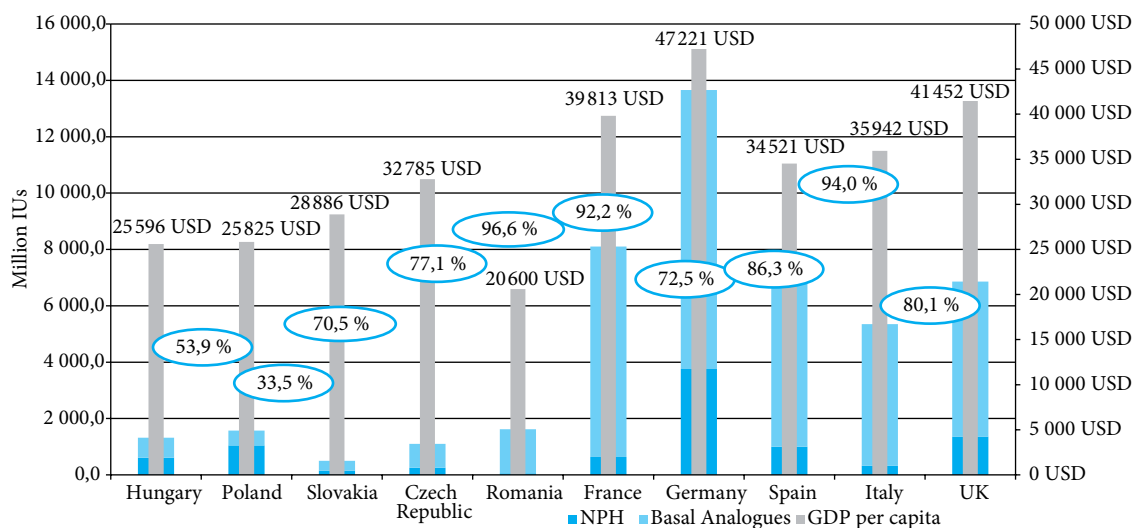
Наукові факти

- профіль фармакокінетики й фармакодинаміки наближений до природного інсуліну;
- швидкий початок і закінчення дії порівняно з звичайним інсуліном людини;
- базальні аналоги інсуліну (гларгін, дегемір) забезпечують більш тривалу дію, меншу варіабельність, більшу прогнозованість, менший ризик гіпоглікемії (особливо нічної) та сприятливий вплив на масу тіла.

Перспективи для пацієнтів

Загальне задоволення пацієнтів і досвід є набагато вищими для аналогів інсуліну завдяки низькому ризику гіпоглікемії, меншій частоті госпіталізації, меншій добовій кількості ін'єкцій, більш зручним пристроям для самостійного введення. Без сумніву, з точки зору пацієнта аналоги інсуліну являють собою більш високий стандарт якості в лікуванні цукрового діабету.

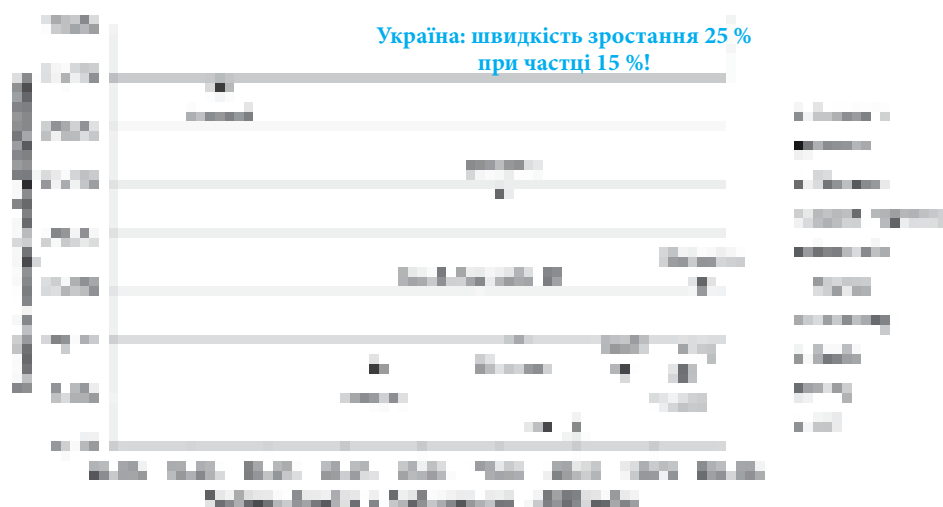
Основні характеристики ринків регіону ЦСЄ – ВВП і споживання аналогових інсулінів (1)



Споживання аналогових інсулінів дуже відрізняється в залежності від регіону, при цьому немає чіткої кореляції між споживанням інсуліну і рівнем забезпеченості країни (порівняємо, наприклад, Румунію з Францією або Німеччиною).

Іншим параметром, на який слід звернути увагу, є абсолютний спожитий обсяг: існують величезні відмінності, які важко пояснити (наприклад, Польща в порівнянні з Угорщиною і в порівнянні з Румунією).

Основні характеристики ринків регіону ЦСЄ – ВВП і споживання аналогових інсулінів (1)



У всіх країнах спостерігається безперервний зсув у бік аналогових інсулінів, але тут також можна помітити неоднорідність. У країнах, де рівень споживання аналогових інсулінів і так високий, може спостерігатися подальше швидке зростання, а в Угорщині, навпаки, споживання аналогів залишається без змін при відносно низькому рівні застосування аналогових інсулінів.

Обмеження на отримання компенсації вартості аналогового інсуліну в країнах із середнім рівнем доходів населення (1)

Естонія, Греція, Румунія	Жодних обмежень на компенсацію, лікарі мають повну свободу вибору.
Боснія	Тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 7 %); право призначення мають лише ендокринологи, терапевти і педіатри.
Хорватія	БПТ* лише на умовах спільної оплати після застосування максимальної дози перорального протидіабетичного засобу протягом 6 місяців та HbA1c > 7 %. Повна компенсація для інтенсивної терапії тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 6,5% та >1 гіпоглік./тиждень)
Чеська Республіка	Для ЦД 1 і 2 типів, ЯКЩО після 3 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 7,5 %) та якщо в анамнезі були повторювані епізоди тяжкої гіпоглікемії; зниження рівня HbA1c мінімум на 10 % після 3 місяців терапії. Право призначення мають лише ендокринологи, терапевти і діабетологи.
Албанія	Для ЦД 1 і 2 типів, ЯКЩО після 3 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (ГПН та HbA1c) та якщо в анамнезі були інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, виразка, обумовлена синдромом діабетичної стопи, та існує високий ризик гіпоглікемії.
Словакія	Якщо стан пацієнта не вдається контролювати за допомогою НПХ або щонайменше повної дози перорального антидіабетичного препарату (HbA1c > 7,0 %) та наявність в анамнезі 3 повторюваних епізодів гіпоглікемії протягом місяця. Право призначення мають лише ендокринологи, діабетологи і педіатри.

*Базально-пероральна терапія

Обмеження на отримання компенсації вартості аналогового інсуліну в країнах із середнім рівнем доходів населення (2)

Латвія	Повна компенсація. Для інтенсивної терапії – тільки ЯКЩО після 3 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 6,5 %). Для пероральних антидіабетичних препаратів - тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 7 %, С-пептид <1,1 нг/мл) або якщо виник епізод тяжкої гіпоглікемії. Право призначення мають лише ендокринологи.
Македонія	Тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 7 %); право призначення мають лише ендокринологи, терапевти і педіатри.
Польща	Компенсація 70 % вартості для ЦД 1 типу. Для ЦД 2 типу – тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 8 %) або якщо виникали епізоди тяжкої гіпоглікемії.
Словенія	Тільки для пацієнтів з цукровим діабетом, у яких часто виникають епізоди гіпоглікемії.
Сербія	Тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 7 %) або якщо виникали епізоди важкої гіпоглікемії. Право призначення мають лише ендокринологи, терапевти і педіатри.
Болгарія	Тільки ЯКЩО після 6 місяців застосування НПХ контроль захворювання у пацієнта не досягнутий (HbA1c > 9 %), або якщо виникали епізоди важкої гіпоглікемії, або індекс маси тіла (ІМТ) вище 35. Референтне ціноутворення, прив'язане до вартості біосиміляра інсуліну гларгіну.

Огляд системи компенсації витрат на лікування ЦД в Угорщині



В Угорщині, як і в усіх країнах даного регіону, цукровий діабет є важливою медичною проблемою, та діагностований приблизно у 800 тис. осіб. На ЦД 1 типу припадає лише приблизно 100 тис. випадків, тоді як більша частка пацієнтів мають ЦД 2 типу.



Цукровий діабет несе велике навантаження на суспільство, систему охорони здоров'я та на пацієнтів, враховуючи його вплив на повсякденне життя та ускладнення в довгостроковій перспективі.



Загальні витрати, пов'язані з діабетом (200-250 млн угор. форинтів, або 0,6-0,8 млн євро), включаючи вартість лікування гіпоглікемії та довгострокових ускладнень, становлять значну частину (~10 %) загального бюджету на охорону здоров'я і з часом зростають. На лікарські засоби припадає лише близько 10 % від загальних витрат.



Компенсаційна система в Угорщині є однією з найбільш обмежених і складних у Європі. ЦД діагностується пізно, лікування також розпочинають пізно, обсяги застосування інсуліну й аналогів інсуліну досить низькі.



Існує дуже багато можливостей для покращання лікування діабету в Угорщині, оскільки зараз увага зосереджена переважно на вартості ліків у короткостроковій перспективі. Ринкова частка аналогів інсуліну – приблизно 50%, на них витрачається ~8 млн форинтів (або 25 млн євро).



Більша частина з цих 8 млн форинтів витрачається на препарати Лантус і Левемір. Мінімальні суми витрачаються на аналоги нового покоління і практично ніяких коштів – на біосиміляр інсуліну гларгін.

Огляд системи компенсації витрат на лікування ЦД в Угорщині



Додавання базальних аналогів до пероральних препаратів – компенсація 50 % вартості і лише в наступних випадках:

ТІЛЬКИ для ЦД 2 типу, якщо пацієнт вже 3 місяці приймає пероральний препарат, а контроль не був досягнутий (HbA1c > 7 %). Право призначення мають тільки терапевти й педіатри або, за їхньою рекомендацією, сімейні лікарі.



Додавання базальних аналогів до пероральних препаратів – компенсація 100 % вартості і лише в наступних випадках:

Якщо пацієнт протягом півроку отримує компенсацію 50% вартості БПТ і мінімум $2 \leq 8\%$ HbA1c та не зареєстровано випадків гіпоглікемії, пацієнт може бути переведений на отримання 100 % компенсації.

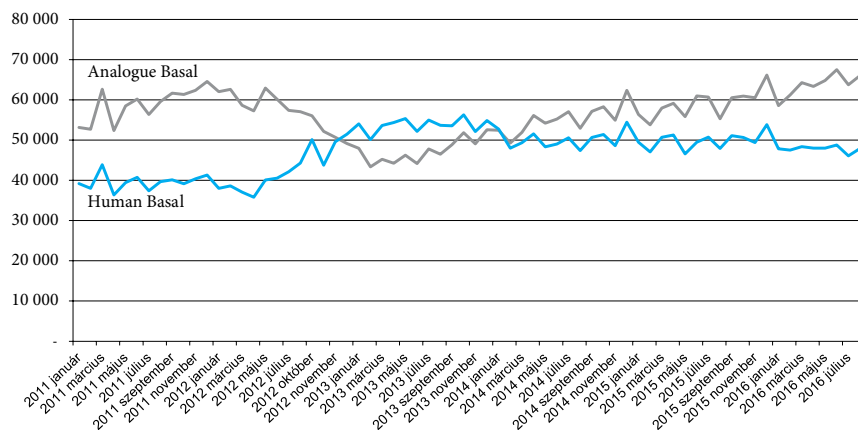


Інтенсивна терапія інсуліном – компенсація 100 % вартості і лише в наступних випадках:

ТІЛЬКИ ЯКЩО пацієнт вже 3 місяці приймає НПХ-інсулін, а контроль діабету не досягнутий (HbA1c > 8 %), або зареєстровано щонайменше 3 епізоди гіпоглікемії на місяць, або 1 епізод тяжкої гіпоглікемії. Право призначення мають тільки терапевти й педіатри або, за їхньою рекомендацією, сімейні лікарі.

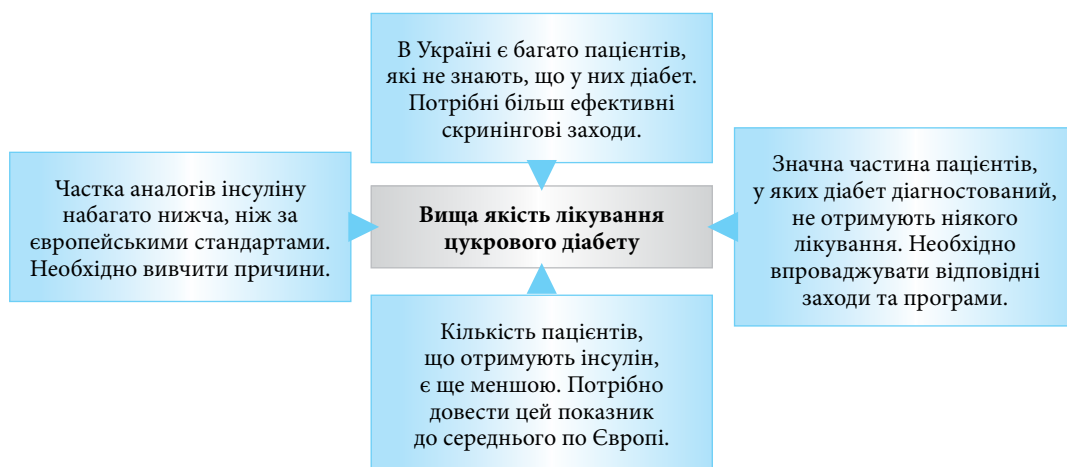
Правило припинення. Пацієнти можуть продовжувати отримувати 100% компенсацію на лікування аналогами інсуліну, якщо стан контролюється належним чином (щонайменше $2 \leq 8\%$ HbA1c) і немає випадків гіпоглікемії.

Вплив корекції недосконалої та недопрацьованої політики у сфері охорони здоров'я



Можна одразу помітити позитивну роль корекції політики у сфері охорони здоров'я. У 2012 р. було впроваджено декілька заходів, спрямованих на економію, і одним з них було прийняття нового критерію, орієнтованого на результат, щодо продовження терапії аналогом інсуліну: лише при мінімум $2 \leq 8\%$ HbA1c та відсутності гіпоглікемії, або компенсація 50% вартості, або НПХ-інсулін

Який досвід інших країн можна використати для покращання лікування цукрового діабету в Україні

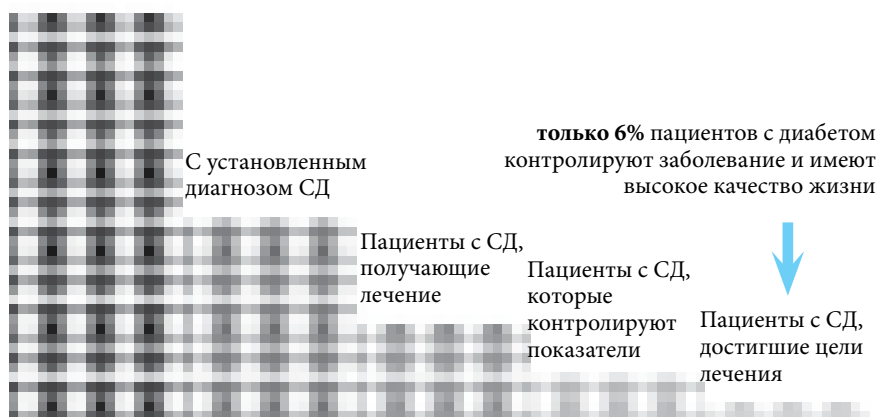


Интенсификация лечения сахарного диабета: время перемен

Маньковский Б. Н.

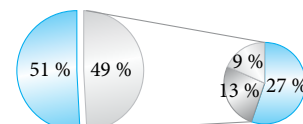
«Правило половин» необходимо действовать уже сегодня!

Все пациенты с СД



Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 р.

Контроль HbA1c % у пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин: данные электронного реестра за 2017 год

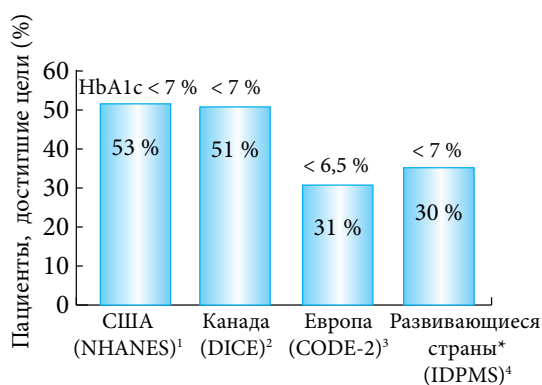


91 % пациентов декомпенсированы

- ≤ 7 %
- 7,1-8 %
- > 8 %

Кондрацька І.М. Реімбурсація препаратів інсуліну. Аналіз даних реєстру. Чи компенсовані хворі з цукровим діабетом в Україні. ЗУ 2018.

В реальных мировых условиях ~50% пациентов с СД не достигают гликемического контроля¹

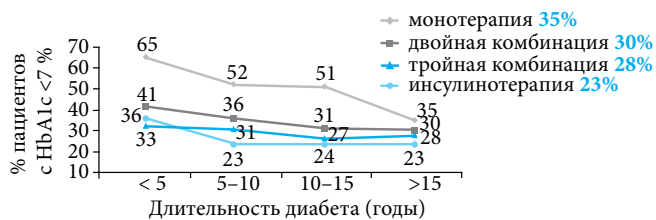


*Asia, Eastern Europe, Latin America and the Middle East and Africa

1. Casagrande S, et al. Diabetes Care 2013;36:2271-9.
2. Harris SB, et al. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:90-7.
3. Liebl A, et al. Diabetologia 2002;45:S23-8.
4. Chan JC, et al. Diabetes Care 2009;32:227-33.

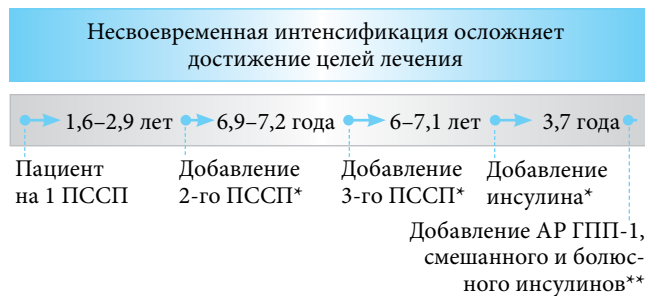
Взаимоотношение HbA1c, длительности диабета и сахароснижающей терапии при СД 2 типа: исследование DIABES

Длительность диабета и гликемический контроль



Cross-sectional epidemiological study in Spain. Recorded demographic and clinical variables of patients who were followed up in the center for > 12 months. Analysed data from 6,801 patients enrolled by 734 specialist and 965 primary care physicians Perez A. et al. Med Clin (Barc) 2012; 138:505-11.

Клиническая инерция существует на всех этапах пошаговой терапии диабета



* С момента, когда HbA1c был $\geq 7,0\%$, $\geq 7,5\%$ или $\geq 8,0\%$; ** С момента, когда HbA1c был $\geq 7,5\%$ HbA1c – гликированный гемоглобин; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
 Khunti K, et al. *Diabetes Care* 2013;36:3411-7.
 Khunti K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:401-9.

Причины клинической инерции

Барьеры со стороны лечащего врача^{a,b}

- Опасения по поводу увеличения веса
- Беспокойство по поводу гипогликемии
- Недостаток вспомогательного персонала
- Недостаток обучения
- Недостаток времени

Барьеры со стороны пациента^{c-e}

- Опасения по поводу увеличения веса
- Беспокойство по поводу гипогликемии
- Недостаток поддержки от семьи
- Боязнь неудачи
- Неуверенность
- Представление о том, что инсулинотерапия сложна

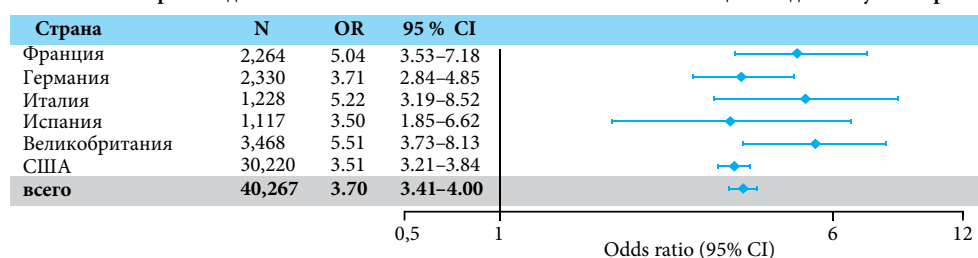
Клиническая инерция

a. Khunti K, et al. *Diabetes Care*. 2013;36:3411-3417; b. Nakar S, et al. *J Diabetes Complications*. 2007;21:220-226; c. Peyrot M, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1081-1087; d. Petznick AM *J am Osteopath Assoc*. 2013;113(Suppl 2):S6-S16.
 e. Polonsky WH, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-2545.

Отсутствие гликемического контроля на ранних стадиях болезни – предиктор неудачи в долгосрочной перспективе

Наблюдательное, ретроспективное, лонгитудинальное исследование электронной базы пациентов (5 европейских стран и США); Изучено >40,000 пациентов СД 2 типа, получавших базальную инсулинотерапию через 3-24 мес после старта

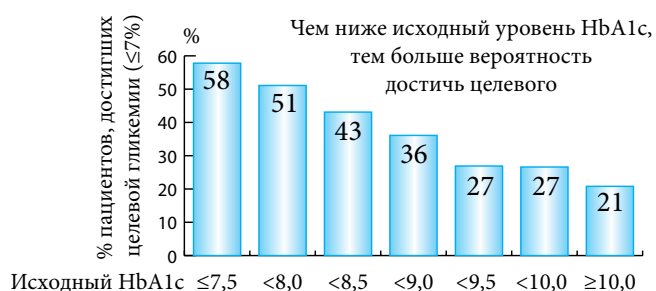
Относительный риск недостижения HbA1c $\leq 7.0\%$ после 24 мес лечения если цель не достигнута в первые 3 мес



Mauricio D, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar 2 [Epub ahead of print].

Достижение цели зависит от исходного HbA1c

Систематический обзор 218 РКИ, которые включили в общем 78,945 пациентов с СД 2 (данные этих РКИ были опубликованы между 1994 и 2011)



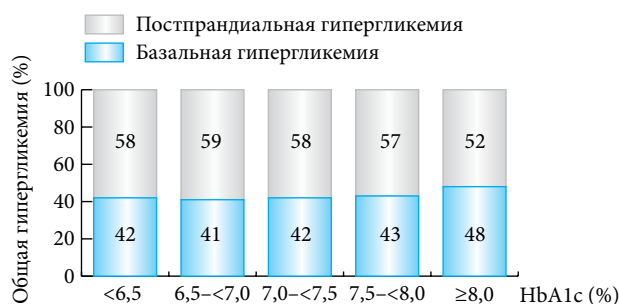
РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; HbA1c – гликированный гемоглобин; СД 2 – сахарный диабет 2 типа

Esposito K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.

Постпрандиальная гипергликемия

требует постоянного внимания для определения времени интенсификации

Объединенный анализ данных гликемических профилей 6 схожих по дизайну РКИ, в которых пациенты с плохо контролируемым СД 2 типа получали базальный инсулин (N=1,699)



Данные отражают вклад постпрандиальной и базальной гипергликемии в общую гипергликемию, разделенную по уровню HbA1c на 24 – 28 неделе лечения

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Riddle et al. *Diabetes Care* 2011;34:2508–14.

ADA/EASD консенсус 2019: кто нуждается в интенсификации?

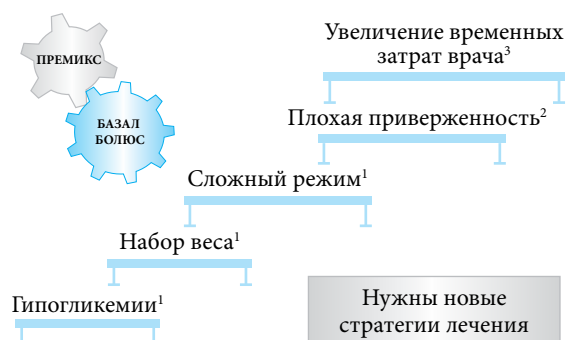
Не все пациенты адекватно контролируют глюкозу крови с помощью базального инсулина. В частности, пациенты

- с высоким HbA1c на старте лечения,
- высоким ИМТ,
- длительным заболеванием,
- на большем количестве пероральных сахароснижающих средств
- будут наиболее нуждаться в интенсификации лечения.

ADA/EASD Consensus report. *Diabetes Care*, 2019.

Почему пришло время альтернативного режима интенсификации?

Барьеры в интенсификации лечения пациентов с СД 2 типа



1. Kunt T and Snoek FJ. *Int J Clin Pract* 2009;63:6-10;

2. Vijan S, et al. *J Gen Intern Med* 2005;20:479-82;

3. Cuddihy RM, et al. *Diabetes Educ* 2011;37:111-23.

Комбинация базального инсулина и АР ГПП-1

Потенциальная польза в отношении контроля гликемии



Комбинация базального инсулина и агониста рецепторов ГПП-1 имеет потенциал для обеспечения общего гликемического контроля и улучшения переносимости при одновременном смягчении некоторых побочных эффектов, обусловленных отдельными компонентам

Руководство ADA / EASD :

Признание роли комбинированной терапии в помощи пациентам, которые более не способны поддерживать целевой HbA1c¹

Не увеличен риск гипогликемии в сравнении с БИ

Нет увеличения массы тела

Контроль глюкозы натощак и после еды

Меньше инъекций

Лучше переносится ЖКТ в сравнении агонистом ГПП-1

АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

1. Inzucchi SE, et al. *Diab Care* 2012;35:1–16. 2. Buse JB, et al. *Ann Intern Med* 2011;154:103–12.

Новая комбинация БИ + агониста ГПП-1: вызов клинической инерции

- СД 2 типа комплексное заболевание с прогрессивным снижением функции β -клеток, требующее со временем интенсификации лечения для достижения индивидуальной цели
- Наблюдается значительная инерция в усилении лечения когда ПССП или комбинация базального инсулина \pm метформин уже не эффективны
- Своевременная интенсификация способствовала бы достижению долгосрочного контроля гликемии
- Существующие режимы интенсификации имеют ограничения
- Фиксированная комбинация базального инсулина и агониста ГПП-1 – эффективная и удобная опция лечения для нового уровня контроля СД.

Невирішені проблеми цукрового діабету 2 типу. Як їх можна вирішити за допомогою комбінації з фіксованим співвідношенням базального інсуліну + GLP-1 RA

Khan Niaz

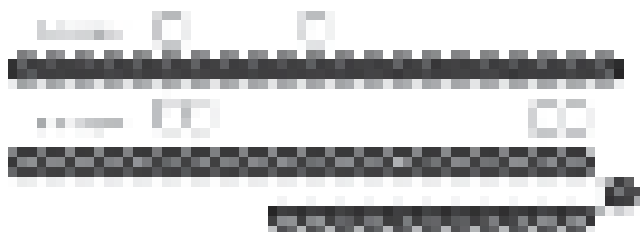
«Зловісний октет» і механізм дії пероральних протидіабетичних засобів



AGI – інгібітор альфа-глюкозидази; DPP4i – інгібітор дипептидилпептидази-4; GLP-1 RA – агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; TZDs – тiazоліндіони. SU – сульфонілсечовина. SGLT2i – інгібітор натрій-залежного переносника глюкози 2 типу DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795; Tahrani AA, et al. *Lancet*. 2011;378:182–197.

iGlarLixi: характеристика компонентів

Базальний інсулін (гларгін 100 О/мл [iGlar])



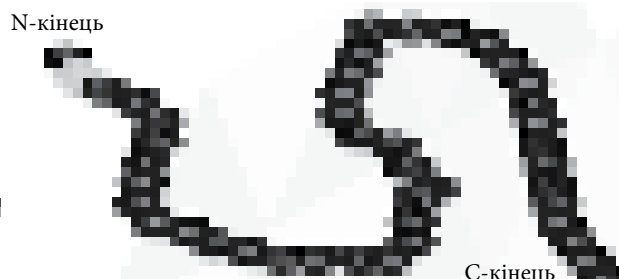
Мікропреципітати повільно дисоціюють на димери і мономери, які поглинаються в кровоносні капіляри

Підшкірні ін'єкції раз на день дають тривалу дію інсуліну

Діє на перевиробництво глюкози в печінці через зменшення глюконеогенезу

Зменшує рівень глюкози в крові натще

GLP-1 RA (ліксисенатид [Lixi])



Підшкірна ін'єкція раз на добу призводить до:

Вивільнення глюкозозалежного інсуліну

Пригнічення секреції глюкагону

Затримки спорожнення шлунка

Знижує постпрандіальний рівень глюкози в крові

1. Kramer W. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(suppl 2):S52–61. 2. Werner U, et al. *Regul Pept* 2010;164:58–64; 3. Thorkildsen C, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:490–6.

Ліксисенатид: Опис і ключові характеристики

Ліксисенатид є короткодійним агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 який:

- збільшує стимульовану глюкозою секрецію інсуліну
- зменшує секрецію глюкагону
- уповільнює спорожнення шлунка

Середній період напіввиведення в кінцевій фазі: ≈3 години

Початкова доза:

- 10 мкг підшкірно один раз на добу протягом 14 днів
- Дозу слід збільшити до підтримуючої дози 20 мкг один раз на добу, починаючи з 15-го дня

Trade names:

- Lixumia (Європа)
- Adlyxin (США)

Sanofi-Aventis. *Lixumia Summary of Product Characteristics*. 2013. Доступно за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf (останній доступ: березень 2019).

Sanofi-Aventis. *ADLYXIN US Prescribing Information*. 2016. Доступно за посиланням: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208471Orig1s000lbl.pdf (останній доступ: березень 2019).

Хімічна структура ліксенатиду



Дослідження «LixiLan-O»

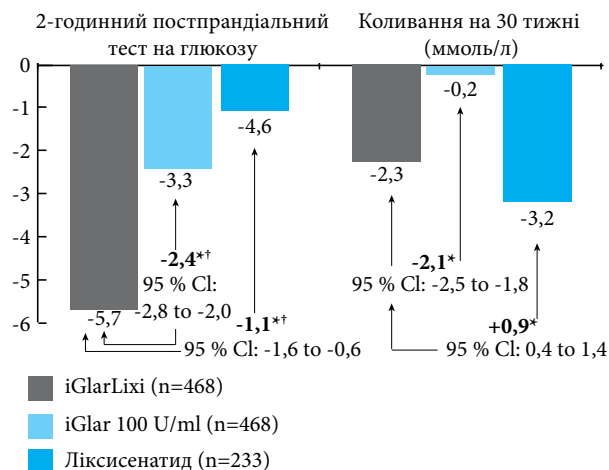
Комбінація з фіксованим співвідношенням базового інсуліну + GLP-1 RA у пацієнтів, глюкоза яких неадекватно контролювалася пероральними засобами



Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35.

Дослідження LixiLan-L: пострандіальна глюкоза

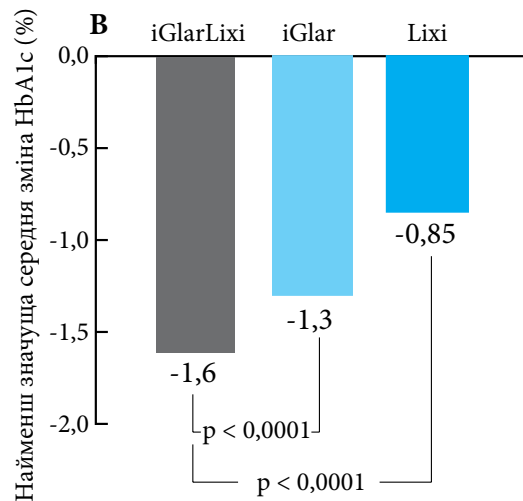
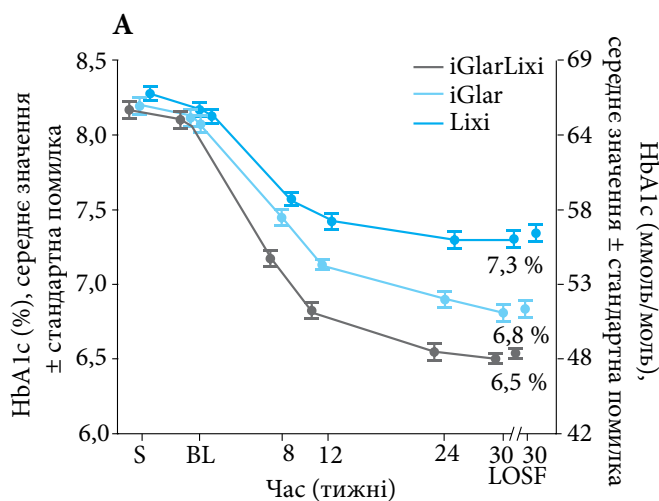
(стандартизована рідка їжа)



Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35.

Дослідження LixiLan-O: HbA1c

Зміни рівню A1C після 30 тижнів терапії:



Значне зниження A1c на тлі iGlarLixi порівняно з інсуліном гларгіном і ліксисенатидом

S (screening) – скринінг. BL (baseline) – вихідна точка. LOCF (last observation carried forward) – використання останнього документованого значення.

Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026–35.

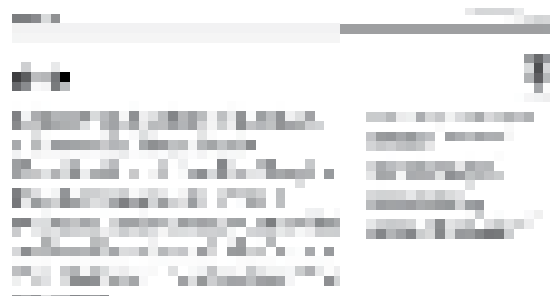
Дослідження LixiLan-O: цільові показники A1c і композитні кінцеві точки

- 74 % пацієнтів в групі iGlarLixi досягли рівня A1c < 7,0 % (проти 59% з гларгіном і 33 % з ліксисенатидом)
- 54% пацієнтів в групі iGlarLixi досягли рівня A1c < 7,0 % **без документованої симптоматичної гіпоглікемії** (проти 44% з гларгіном і 31 % з ліксисенатидом)
- 54 % пацієнтів в групі iGlarLixi досягли рівня A1c < 7,0 % **без збільшення ваги і без документованої симптоматичної гіпоглікемії** (проти 19% з гларгіном і 26 % з ліксисенатидом)

Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2016;39:2026–35.

Дослідження «LixiLan-L»

Комбінація з фіксованим співвідношенням базового інсуліну + GLP-1 RA у пацієнтів, глікемія яких не була належним чином контрольована на базальному інсуліні (± пероральні засоби)



Aroda VR, et al. *Diabetes Care* 2016;39:1972–80.

Дослідження LixiLan-O: зниження A1c в 30 тижні у пацієнтів с вихідним A1c ≥ 9 %

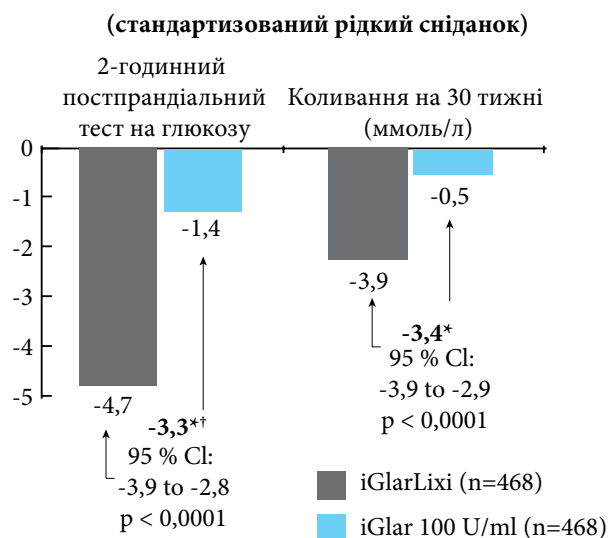
Резюме та висновки

- iGlarLixi продемонстровано досягнення глікемічних цільових рівнів у пацієнтів з ЦД2 і погано контрольованою глікемією (HbA1c ≥ 9 %); середнє значення HbA1c було зменшено на величину від 2,9 % до 6,8 %.
- Поточні рекомендації щодо лікування у пацієнтів з погано контрольованим ЦД2 та HbA1c ≥ 9% включають лікування метформіном у комбінації з GLP-1 RA або базальним інсуліном.
- У цьому аналізі, iGlarLixi плюс метформін ефективно використовувалися як потрібна терапія для пацієнтів з ЦД 2 та HbA1c ≥ 9 % після невдачі з метформіном + іншим пероральним протидіабетичним засобом, забезпечуючи підтримку для його застосування у цій популяції пацієнтів.

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу.

Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2016;39:2026–35.

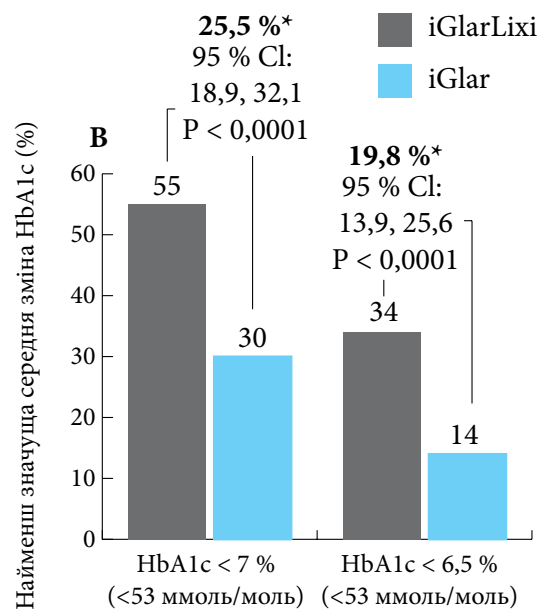
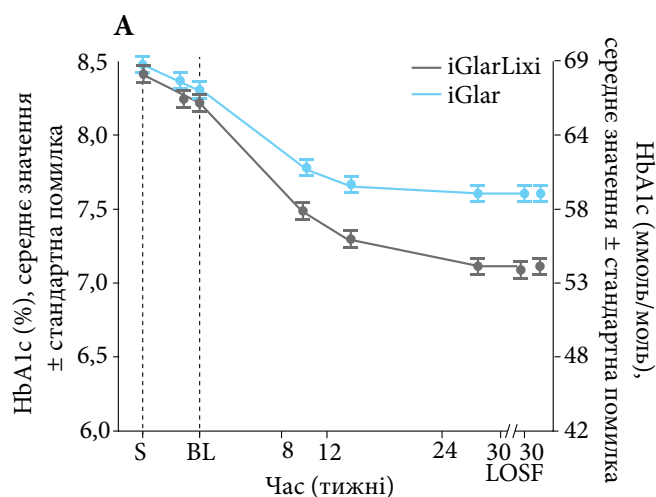
Дослідження LixiLan-L: постпрандіальна глюкоза



Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2016;39:2026–35.

Дослідження LixiLan-L: A1c

Зміни рівню A1c після 30 тижнів терапії:

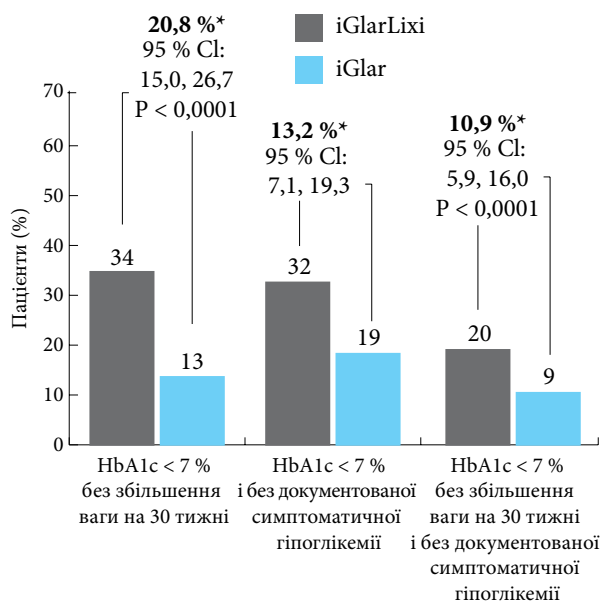


Значне зниження A1c і % до цільових показників з iGlarLixi у порівнянні з інсуліном гларгіном

S (screening) – скринінг. BL (baseline) – вихідна точка. LOCF (last observation carried forward) – використання останнього документованого значення.

Aroda VR, et al. Diabetes Care 2016;39:1972–80

Дослідження LixiLan-L: композитні кінцеві точки



Дослідження LixiLan-O: несприятливі події

- Обидва лікування добре переносилися
- Профіль безпеки iGlarLixi в цілому відображав встановлені профілі безпеки його компонентів
- Розлади шлунково-кишкового тракту частіше зустрічалися з iGlarLixi, як правило, були легкими та помірними, і призвели до одиничних припинень лікування (1,1%)

Пацієнти з:	iGlarLixi n=365	iGlar n=365
Нудота	10,7 %	0,5 %
Бльовота	3,6 %	0,5%
Діарея	4,4 %	2,7 %

iGlarLixi (SOLIQUA): дві ручки

Soliqua ручка 10-40 Од.

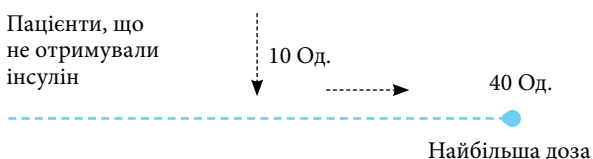
- Інсулін гларгін 100 Од./мл: 10–40 Од./день
- Ліксисенатид 50 мкг/мл: 5–20 мкг/день

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA), Suliqa Summary of Opinion 2016

*В Україні заєстрована як Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од./мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду), РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018.

Як розпочати лікування SOLIQUA*

Пацієнти, що не отримували інсулін



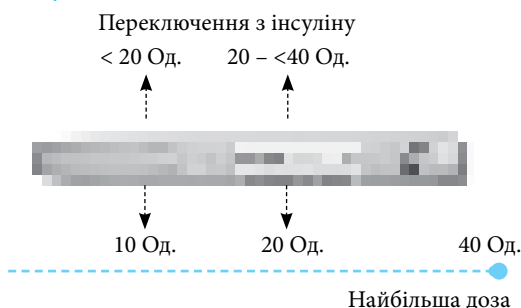
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТУ

Найважливіші аспекти від КХП ЄС наведено тут; для отримання більш детальної інформації зверніться до КХП.

Доступно за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf (Останній доступ: березень 2019).

*В Україні заєстрована як Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од./мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018.

iGlarLixi титрується як базальний інсулін



- Щоб вибрати початкову дозу Soliqua, загальну добову дозу базального інсуліну два рази на добу (300 Од./мл), що використовували раніше, слід зменшити на 20%.
- Для будь-якого іншого базального інсуліну слід застосовувати таке ж правило, як для інсуліну гларгін (100 Од./мл).

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТУ

Найважливіші аспекти від КХП ЄС наведено тут; для отримання більш детальної інформації зверніться до КХП.

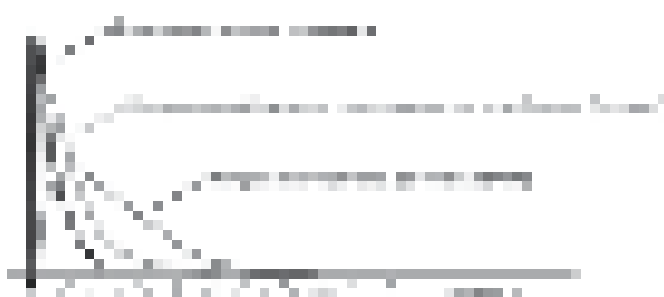
Доступно за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf (Останній доступ: березень 2019).

*В Україні заєстрована як Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од./мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018.

Досягнення контролю цукрового діабету у різних груп пацієнтів в країнах ЄС на прикладі Литовської Республіки

Петренко Володимир

НовоРапид® – максимальное приближение к физиологической секреции инсулина после приема пищи



	Растворимый человеческий инсулин	НовоРапид®
Начало действия	30-60 мин	10-20 мин
Пик действия	2-4 часа	1-3 часа
Продолжительность действия	6-8 часов	3-5 часов

Home et al. Eur J Clin Pharmacol 1999

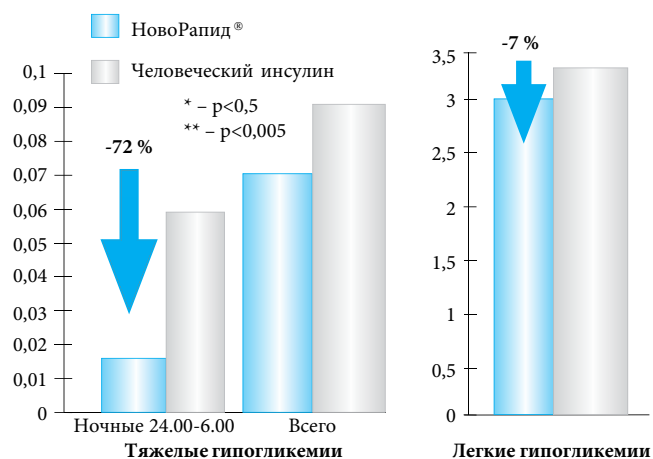
Постпрандиальное введение НовоРапид®

Подбор дозы инсулина у детей с СД 1 типа при препрандиальном введении затруднен в связи с непредсказуемым пищевым поведением ребенка

- Контроль гликемии при постпрандиальном введении инсулина НовоРапид® не уступает препрандиальному введению ЧИ (за 30-40 минут до еды)
- Большинство родителей отдают предпочтение терапии инсулином НовоРапид® так могут более точно подобрать дозу инсулина и снизить риск гипогликемии
- Постпрандиальное введение инсулина НовоРапид® – удобная и безопасная альтернатива препрандиальному введению ЧИ у детей с СД 1 типа

T. Danne, R. Odendahl, A. Naeke et al, A 2765. Book of abstracts ADA 2005.

НовоРапид® меньший риск гипогликемий



Heller S., Colagiuri S., Vaaler S., Wolfenbuttel BHR. et al. Diabetic Medicine, Diabetes UK, 2004.

Подбор дозы НовоРапид® при СД1

Титрация каждые 3 дня до целевых значений гликемии

Коррекция дозы НовоРапид® по среднему уровню гликемии перед едой за 3 предшествующих дня.

**Цель титрации: натощак /перед едой
4,0-6,0 ммоль/л ч/з 2 часа после еды
< 7,7 ммоль/л**

Гликемия перед приёмом пищи	Изменение дозы в предшествующую инъекцию	
	Болюсная доза > 5 ЕД	Болюсная доза < 5 ЕД
<4,0	-2	-1
4,0-6,0	0	0
>6,0	+2	+1

Tamas et al. Diabetes Res Clin Pract 2001;54:105-14 page 108. Medical Platform, Top-level Titration Guidelines Final version 3 (15 June 2008).

Выбор инсулинотерапии при СД 2 типа ADA/EASD consensus 2018)

Если HbA1c выше целевого несмотря на комбинированную терапию 2-3 препаратами



Davies MJ et al. Diabetes Care 2018. Sep; dci180033. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>; Davies MJ et al. Diabetologia 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

Пошаговая интенсификация НовоРапид® при СД2

1 инъекция болюсного инсулина

4 Ед НовоРапид® перед наибольшим приемом пищи и отмена сульфонилмочевины*

титровать

2 инъекции болюсного инсулина

Если HbA1c > 7% и 1-ый болюс оттитрован**

4 Ед НовоРапид® перед 2-ым наибольшим приемом пищи

титровать

3 инъекции болюсного инсулина

Если HbA1c > 7% и 2-ой болюс оттитрован

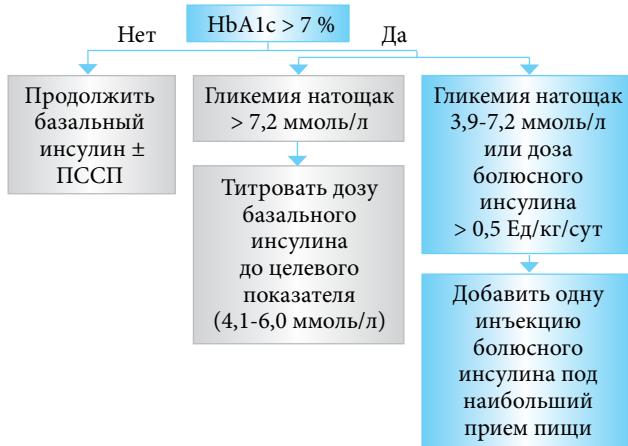
4 Ед НовоРапид® перед 3-им приемом пищи

титровать

* Отменить секретагоги, продолжить метформин и другие ПССП при необходимости. ** Гликемия выше целевой или доза болюса > 30 Ед

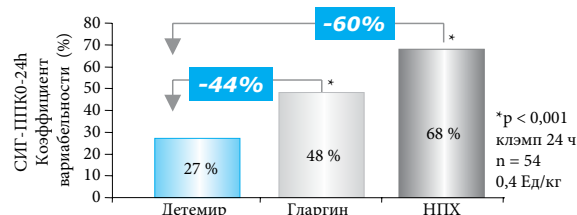
Adapted from Pfützner et al., 2009.

Когда необходима интенсификация инсулинотерапии при применении базального инсулина при СД2?



Adapted from Pfützner et al., Int J Clin Pract, October 2009, 63 (Suppl. 164), 11-14.

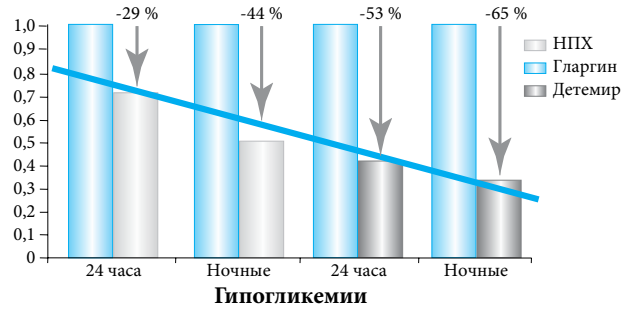
Предсказуемость действия инсулина детемир более выражена, нежели у инсулина НПХ и инсулина гларгин



КВ = Коэффициент вариальности = (Ст. отклонение / √ вариальности) x 100

Heise T et al. Diabetes 2004;53:1614-1620.

Левемир® – меньшая вариабельность – 2-кратное снижение риска гипогликемий



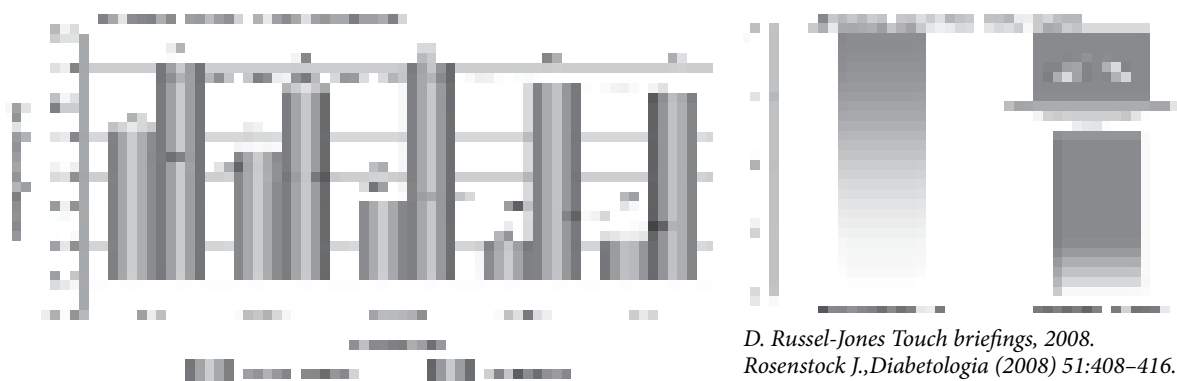
Philis-Tsimikas et al. 2006. Riddle et al, 2003.

Консенсус ААСЕ/АСЕ 2009

Тема	Рекомендация
Выбор инсулина	Предпочтительно использовать аналог инсулина длительного действия (ЛД) с низким риском гипогликемии.
Управление гипогликемией	Избегать гипогликемии, особенно ночной, так как она связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.
Мониторинг гликемии	Рекомендуется использовать непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) для улучшения контроля гликемии и снижения риска гипогликемии.
Образование пациента	Пациентам необходимо обучить распознаванию симптомов гипогликемии и правильному использованию инсулина.

Впервые предлагаются только аналоги инсулина; обычные человеческие инсулины не рекомендуются

Уникальное влияние инсулина детемир на массу тела



D. Russel-Jones Touch briefings, 2008. Rosenstock J., Diabetologia (2008) 51:408-416.

Консенсус ААСЕ/АСЕ 2009



Гларгин	Лантус	Можно вводить 1 раз в день при сахарном диабете тип 2
Детемир	Левемир	Можно вводить 1 раз в день при сахарном диабете тип 2 Минимальная интра-индивидуальная вариабельность всасывания и меньшее увеличение массы тела, чем при применении других инсулинов

Левемир®: минимальное влияние на вес



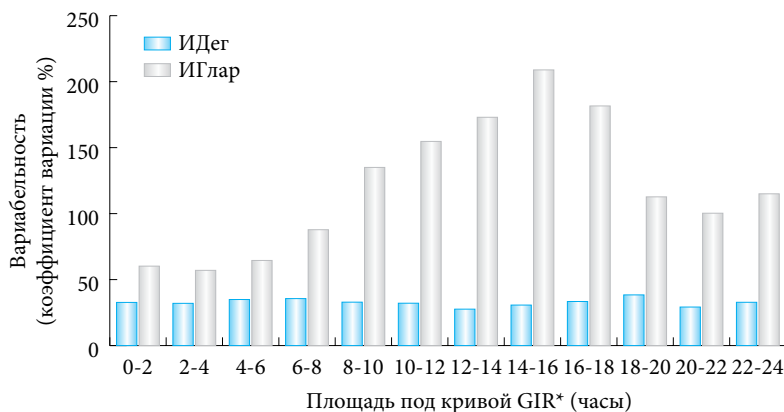
Снижение стандартного отклонения индекса массы тела у детей при переводе на инсулин Левемир®

D. Braun et al. Pediatric Diabetes, August 2008;9(Part II): 382-387.

Левемир®: результаты исследования применения во время беременности

- 8.1 Pregnancy Pregnancy Category B
A randomized controlled clinical trial of pregnant women with type I diabetes using LEVEMIR during pregnancy did not show an increase in the risk of fetal abnormalities.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s037lbl.pdf
- **Левемир® – первый современный базальный инсулин, прошедший клиническое исследование применения у беременных с сахарным диабетом 1-го типа.**
- FDA одобрила применение **Левемир®** при беременности к категории В – применение инсулина детемир при беременности не наносит вреда плоду и новорожденному.
- **Левемир® является единственным аналогом базального инсулина разрешенным к применению во время беременности.**

Тресіба® – в 4 рази менша варіабельність глікемії, по порівнянню з інсуліном гларгін-100

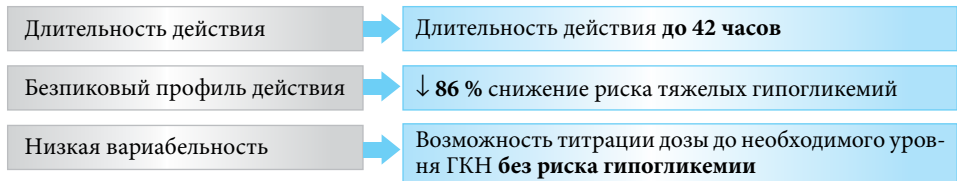


	ИДег КВ (%)	ИГларКВ (%)	p
AUCGIR, 0-24h	20	82	p<0.0001

* Соотношение глюкоза/инсулин

Heise et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64; 54 patients with type 1 diabetes.

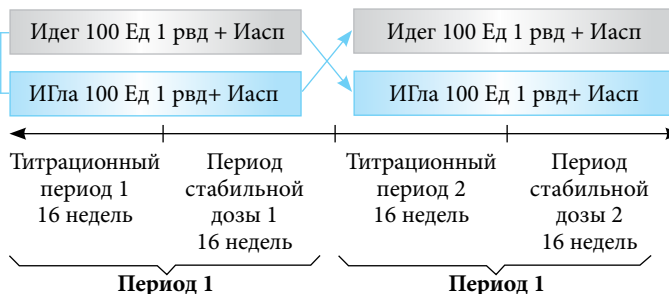
Основні переваги інсуліну деглюдек



SWITCH 1 – Двойное слепое перекрестное исследование инсулинов деглюдек и гларгин

501 пациент

- Возраст ≥18 лет
- СД1 ≥52 недель
- Базально-болюсный режим (НПХ или Левемир 1-2 рвд) + 2-4 болюса) или ПШИИ



Дизайн исследования

- Двойное слепое
- перекрестное
- До достижения цели титрации
- рандомизация 1:1

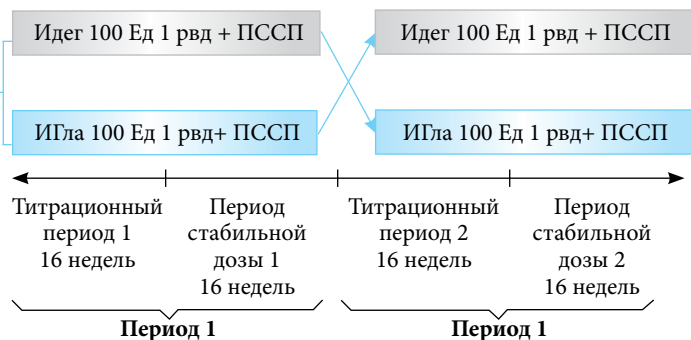
Титрационный период:

- Для снижения риска гипогликемии в первый месяц каждого периода, дозы базального и болюсного инсулинов снижались на 20%. Затем дозу титровали до достижения заданных параметров глікемії.
- Период стабильной дозы:
- Доза базального инсулина оставалась неизменной на всем протяжении

SWITCH 2 – Двойное слепое перекрестное исследование инсулинов деглюдек и гларгин

721 пациент

- Возраст ≥ 18 лет
- СД2 ≥ 26 недель
- Базальный инсулин + ПССП



Дизайн исследования

- Двойное слепое
- перекрестное
- До достижения цели титрации
- рандомизация 1:1

Титрационный период:

- Для снижения риска гипогликемии в первый месяц каждого периода, доза базального инсулина снижалась на 20% в том случае, если пациент принимал инсулин в 2-х инъекциях в день. Затем дозу титровали до достижения заданного параметра гликемии натощак
- **Период стабильной дозы:** доза инсулина оставалась неизменной на всем протяжении

Wysham et al. *Diabetologia* 2016;59(Suppl.1):S43.

SWITCH 1 – результаты исследования

Основные результаты:

- применение инсулина Тресибя® при СД1, в отличие от **гларгина 100 Ед**, способствует достоверному:
- Снижению риска тяжелой или подтвержденной симптоматической гипогликемии на **11 %**
- Снижению риска ночной тяжелой или подтвержденной симптоматической гипогликемии на **36 %**
- Снижению риска тяжелой гипогликемии на **35 %**

Lane et al. *Diabetologia* 2016;59(Suppl.1):S42.

SWITCH 2 – результаты исследования

Основные результаты:

- применение инсулина Тресибя® при СД2, в отличие от **гларгина 100 Ед**, способствует достоверному:
- Снижению риска тяжелой или подтвержденной симптоматической гипогликемии на **30 %**
- Снижению риска ночной тяжелой или подтвержденной симптоматической гипогликемии на **42 %**
- Снижению риска тяжелой гипогликемии на **51 %**

Wysham et al. *Diabetologia* 2016;59(Suppl.1):S43.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы

Соколова Л. К.

Зачем применять препараты класса ингибиторов α -глюкозидазы?

Потребление углеводов \uparrow риск общей смертности

Потребление жиров снижает

- Риск общей смертности **-23 %**
- Риск ОНМК **-18 %**
- Риск смерти от не сердечно-сосудистых событий **-30 %**
- Насыщенные жиры **-14 %** риск общей смертности и **-21 %** риск ОНМК
- Мононенасыщенные **-19 %** риск общей смертности
- Полиненасыщенные **-20 %** риск общей смертности
- **Углеводы +28 % риск общей смертности**

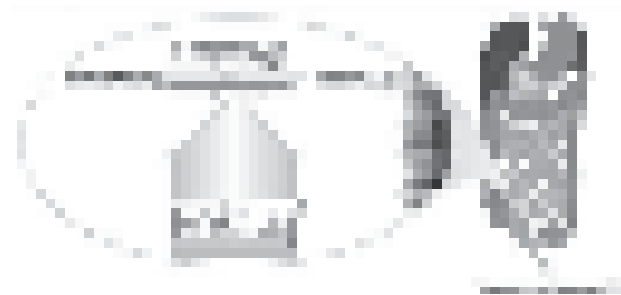
PURE study, ESC Congress Barcelona, Spain – 29 Aug 2017 <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/visiting-dietary-fat-guidelines-pure>.

Возможные пути снижения постпрандиальной гликемии

- Уменьшить общую калорийность (суточную и прандиальную)
- Уменьшить % углеводов в суточной калорийности
- Принимать пищу/пить медленнее
- Замедлить опорожнение желудка
- Увеличить количество клетчатки
- **Ингибировать ферментативное превращение полисахаридов в моносахариды**

Какой механизм действия препаратов класса ингибиторов α -глюкозидазы?

Механизм действия ингибитора α -глюкозидазы



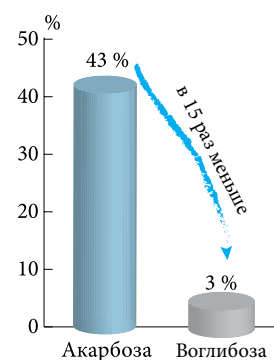
Влияние AGI на постпрандиальную гликемию и инсулинемию



Включены ли препараты класса ингибиторы альфа-глюкозидазы в современные международные рекомендации по лечению больных СД?



Побочные реакции со стороны ЖКТ связанные с приемом акарбозы и воглибозы у больных с СД 2 типа (n=30, 8 недель)*



* Vichayanrat A. et al., (2002).

Какие противопоказания и побочные эффекты свойственны этому классу препаратов?

Противопоказания к приему AGI

- диабетический кетоацидоз,
- цирроз печени,
- острые и хронические воспаления кишечника,
- патология ЖКТ с повышенным газообразованием,
- язвенный колит,
- кишечная непроходимость,
- грыжи больших размеров,
- беременность и кормление грудью.

Показания к применению препарата Воксид

- Лечение СД 2 типа, как моно терапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими ПССП или инсулином.
- Лечение СД 1 типа в составе комбинированной терапии в сочетании с инсулином.
- Профилактика СД 2 типа у пациентов с НТГ.

Способ применения и дозы препарата Воксид

- Начальная доза препарата Воксид® – 0,2 мг 3 раза в день.
- Если терапевтический эффект недостаточный, дозу препарата Воксид® возможно увеличить до 0,3 мг 3 раза в день.

Менеджмент сахарного диабета: эффективность и безопасность инсулинотерапии. Рекомендации ВОЗ, 2018

Салек Ганнади Бабек Гусейн оглы

Ключевые рекомендации ВОЗ 2018: инсулинотерапия

- Протокол WHO PEN рекомендует целевой уровень глюкозы в крови натощак <7 ммоль/л:
 - индивидуальный подход целевого уровня гликемии
 - строгий контроль гликемии с учетом ожидаемой продолжительности жизни
- Инсулинотерапия показана пациентам СД2, которые не достигают гликемического контроля с метформином и / или производными сульфонилмочевины

Ключевые рекомендации ВОЗ 2018: инсулинотерапия

- Человеческий инсулин и аналоги инсулина одинаково эффективны для снижения уровня глюкозы в крови:
 - в соответствии с критериями, широко используемыми в клинических руководствах и рекомендациях органов лицензирования лекарственных средств, Экспертная Группа ВОЗ не считает клинически значимым статистически достоверное снижение уровня HbA1c при применении аналогов короткого действия по сравнению с человеческим инсулином короткого действия
- Аналоги инсулина длительного действия умеренно снижают риск тяжелой гипогликемии и незначительно снижают массу тела по сравнению с инсулином НПХ
- Экспертная Группа ВОЗ отметила отсутствие данных о ночной гипогликемии и отсутствие доказательств в отношении отдаленных результатов (осложнения диабета и смертность)

Ключевые рекомендации ВОЗ 2018: инсулинотерапия

- Экспертная Группа ВОЗ отметила, что большинство исследований эффективности затрат показали, что аналоги инсулина были экономически более эффективны по сравнению с человеческим инсулином, но все эти исследования финансировались производителями (Приложение 6)
- Независимые исследования эффективности затрат показали, что применение человеческого инсулина является более рентабельным:
 - Экспертная Группа ВОЗ отдает предпочтение результатам исследования «Решение проблем и ограничений доступности обеспечения инсулинами (ACCISS)», поскольку экономическая эффективность аналогов была подтверждена только в экономически развитых странах и одной стране со средним уровнем дохода

Выводы

Таким образом, учитывая неизменно и существенно более высокие цены на аналоги в сравнении с человеческим инсулином, потенциальные негативные последствия для их доступности, Экспертная Группа ВОЗ настоятельно рекомендует человеческий инсулин

Распространенность сахарного диабета и сопутствующих факторов риска в Азербайджане

Распространенность сахарного диабета и сопутствующих факторов риска

	Мужчины	Женщины	Всего
Диабет	10,5 %	12,6 %	11,6 %
Избыточный вес	56,3 %	58,4 %	57,4 %
Ожирение	18,5 %	25,9 %	22,2 %

Всемирная Организация Здравоохранения – Профили сахарного диабета в странах, 2016.

Политики, директивы и мониторинг СД в Азербайджане

Закон №563 ПҚ от 23.12.2003 г. «О государственной заботе о лицах, подверженных СД»

Операционная политика/стратегия/план действий в отношении сахарного диабета	Да
Операционная политика/стратегия/план действий в отношении избыточного веса/ожирения	Нет
Операционная политика/стратегия/план действий по сокращению недостаточной физической активности	Нет
Национальные директивы/протоколы/стандарты/стандарты по сахарному диабету, основанные на фактических данных	Да
Стандартные критерии направления пациентов системы первичной медико-санитарной помощи на более высокий уровень оказания помощи	Да
Реестр больных сахарным диабетом	Да
Недавнее национальное обследование факторов риска, в ходе которого измерялось содержание сахара в крови	Да

Доступность лекарств, базовых технологий и процедур в секторе общественного здравоохранения Азербайджана

Лекарства в учреждениях первичной медико-санитарной помощи

Инсулин	●
Метформин	●
Сульфонилмочевина	●

Процедуры

Фотокоагуляция сетчатки	●
Заместительная почечная терапия путем диализа	●
Почечная трансплантация	○

Базовые технологии в учреждениях первично медико-санитарной помощи

Измерение содержания глюкозы в крови	●
Оральный тест на толерантность к глюкозе	●
Измерение гликированного гемоглобина в крови (HbA1)	●
Исследование глазного дна	●
Восприятие вибрации стопы посредством камертона	●
Доплер исследование сосудов стопы	●
Анализ кетонов и глюкозы в моче с помощью тест полосок	●

- В целом доступны
- В целом недоступны

Имплементация Рекомендаций ВОЗ 2018 в Азербайджане

- Согласно Закона «О государственной заботе о лицах, подверженных СД» все инсулинозависимые больные, обеспечены в полном объеме необходимыми препаратами
- Проводятся централизованные закупки препаратов инсулина с последующим распределением в регионы, что дает возможность значительной экономии денежных средств. На приобретение лекарств для больных сахарным диабетом выделено 45 млн манат (23,5 млн евро), что на 25% больше чем в 2018 году
- Препаратами выбора при обеспечении больных являются препараты человеческого инсулина, что составляет 90% от общего объема закупок в МЕ и полностью соответствует Рекомендациям ВОЗ
- Утверждены Национальные Рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению сахарного диабета и его осложнениям, которые разработаны на основе международных протоколов и активно используются в ежедневной практике врача-эндокринолога, семейных врачей и врачей терапевтов

Республиканский эндокринологический центр Исследование инсулинов

- В 2017-2018 гг. было проведено «Открытое исследование изучения показателей эффективности и безопасности препаратов ХУМОДАР у пациентов с сахарным диабетом I и II типов»
- Первичные задачи исследования – оценка эффективности 40-недельного применения исследуемых препаратов, основываясь на:
 - Динамике показателя HbA1c между исходным уровнем и окончанием лечения
 - Динамике уровня глюкозы натощак и после еды
- Вторичные задачи исследования:
 - Оценка эффекта применяемых препаратов на частоту эпизодов симптоматической гипогликемии (дневной и ночной) и тяжелой гипогликемии (дневной и ночной)
 - Выявление и анализ возможных побочных реакций исследуемых препаратов
 - Оценка влияния исследуемых препаратов на качество жизни
- Количество пациентов
 - Запланированное количество пациентов – 60 человек
 - Количество пациентов, включенных в исследование – 60 человек
 - Количество пациентов, завершивших исследование – 60 человек

Скрининг

Включение

Определение
эффективности
и безопасности

Выводы

«Открытое исследование изучения показателей эффективности и безопасности препаратов ХУМОДАР у пациентов с сахарным диабетом I и II типов»

Выводы и рекомендации - 1

- Проведенное исследование инсулинов Хумодар Р, Хумодар Б и Хумодар К 25 продемонстрировало эффективность и безопасность препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом
- Не выявлено отрицательной динамики в показателях общеклинических и биохимических исследований
- Переносимость препарата была хорошей или удовлетворительной у 100 % пациентов исследуемой группы, что свидетельствует о безопасности исследуемых препаратов
- Связанные с приемом препаратов побочные явления были предвиденными и не являлись серьезными

«Открытое исследование изучения показателей эффективности и безопасности препаратов ХУМОДАР у пациентов с сахарным диабетом I и II типов»

Выводы и рекомендации - 2

- При оценке исследуемых препаратов на качество жизни пациента не отмечалось различий в эффективности лечения по сравнению с ранее проводимой терапией
- Рекомендовано применение препаратов ХУМОДАР К25100Р (100 МЕ/мл, суспензия для инъекций во флаконах по 10 мл), ХУМОДАР Б100Р (100 МЕ/мл, суспензия для инъекций во флаконах по 10 мл) и ХУМОДАР Р100Р (100 МЕ/мл, раствор для инъекций во флаконах по 10 мл) производства «Индар», Украина для постоянного лечения пациентов с сахарным диабетом I и II типов

Республиканский эндокринологический центр Исследование инсулинов

Основные результаты оценки эффективности:

- ХУМОДАР К25100Р, ХУМОДАР Б100Р и ХУМОДАР Р100Р не уступают по эффективности ранее применяемым препаратам (инсулинам Актрапид Р, Инсулатард, Хумулин НРН, Хумулин М3), так как медиана изменения главной переменной HbA1c на 90-180-280-й дни по сравнению с исходным уровнем в исследуемой группе составила – 2,9 %
- Основываясь на полученных результатах можно констатировать, что произошло значимое снижение уровня HbA1c за 280 дней терапии в исследуемой группе с 14,0% до 8,4 %

Результаты оценки переносимости:

- Серьезные ПЯ/ПР, связанные с применением исследуемых препаратов, не выявлены.
- Переносимость препарата была хорошей или удовлетворительной у 100 % пациентов

Предиабет: лечить или не лечить?

Комиссаренко Ю. И.

Распространённость предиабета в мире¹⁻¹¹

Нарушение толерантности к глюкозе НТГ; нарушение гликемии натощак НГН



1. Nascimento de Matos L, et al. Sao Paulo Mec 2011;129(5):300–308; 2. Colagiuri S. Med Clin N Am 2011;95:299–307; 3. Xu Y, et al. JAMA 2013;310(9):948–958; 4. Anjana RM, et al. Diabetologia 2011;54(12):3022–3027; 5. Soewondo P et al. Med J Indones 2011;20:283–294; 6. Mustafa N, et al. Diabetes Care 2011;34:1362–1364; 7. Guerrero-Romero F, et al. Metab Syndr Relat Disord 2008;6(1):15–23; 8. Zvarova K, et al. Int J Diabetes Dev Ctries 2013;33(1):8–12; 9. Coppell KJ, et al. NZ Med J 2013;126(1370):23–42; 10. Satmann I, et al. Eur J Endocrinol 2013;28:169–180; 11. Rhee MK, et al. Diabetes Care 2010;33:49–54.

Характерные признаки предиабета

1. Взрослые с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²)
2. Наличие дополнительных факторов риска:
 - Наследственность
 - Гиподинамия
 - Артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм.рт.ст.), Сердечно-сосудистые заболевания
 - Уровень ХС ЛПВП $< 0,90$ ммоль/л и\или ТГ $> 2,82$ ммоль/л
 - Женщины, родившие детей более 4 кг, или с гестационным диабетом в анамнезе
 - Синдром поликистозных яичников
 - Инсулинорезистентность (ожирение, acantosis nigricans)
 - Члены этнических популяций с риском диабета (афроамериканцы, жители Тихоокеанских островов)
3. Люди в возрасте более 45 лет при отсутствии указанных факторов риска.

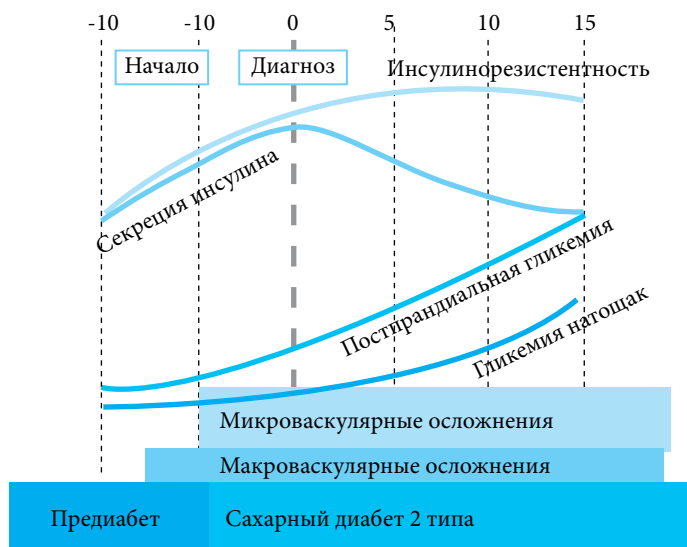
	Предиабет	Диабет
Глюкоза крови на тощак	5,6-6,9 ммоль/л	7,0 ммоль/л и выше
Глюкозо-толерантный тест (через 2 часа)	7,8-11,1 ммоль/л	11,1 ммоль/л и выше
Гемоглобин А1С	5,7–6,4 %	6,5% и выше

Рандомизированными, контролируемыми исследованиями первичной профилактики достоверно установлено эффективность изменения образа жизни в предупреждении перехода предиабета в диабет

Атлас диабета IDF – 8 издание, 2017 года.

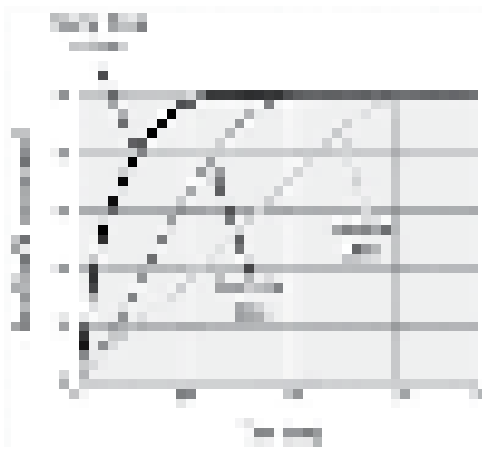
Развитие и прогрессирование СД 2 типа

Годы до или после установки диагноза



Ramlo-Halsted BA et al. *Prim Care*. 1999;26:771-789.
Kahn SE et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;86:4047-4058.

Микроциркуляция – барьер для проникновения инсулина в скелетные мышцы, который увеличивается при ожирении и предиабете



Существуют доказательства того, что микрососудистая функция (предопределяемая кровотоком в капиллярах, числом перфузированных капилляров и проницаемостью капилляров для инсулина) является ключевой для действия инсулина на скелетные мышцы у здоровых людей и **при предиабете**.

Градиент концентрации инсулина из плазмы в интерстициальную жидкость увеличивается у пациентов с предиабетом, что свидетельствует о нарушении доставки инсулина мелкими сосудами.

Wasserman DH и соавт., *Circulation Research* 2018.

Предиабет повышает риск развития СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности

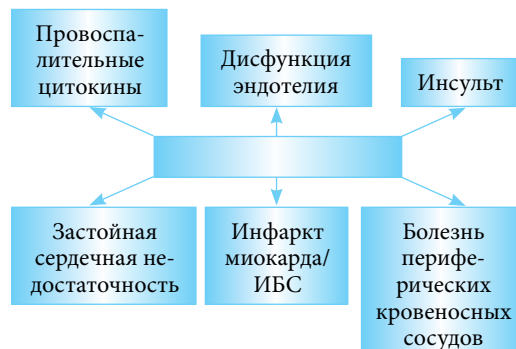
HbA1c (6,0-6,5) Отношение рисков	
Диабет	4,5
ИБС	1,9
Ишемический инсульт	2,2
Смерть	1,6

15,792 лиц среднего возраста из 4 регионов США. 15 летний период наблюдения

Selvin, E., M. W. Steffes, et al. (2010). *N Engl J Med* 362(9): 800-811.

Доказанные макрососудистые осложнения предиабета

- Макрососудистые осложнения, связанные с предиабетом – сердечно-сосудистые заболевания, инсульт и заболевание периферических кровеносных сосудов
- Эти нарушения характерны для пациентов СД2, при этом было установлено, что их возникновение и развитие происходит уже на стадии предиабета
- У пациентов с предиабетом часто встречаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такие как дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия)

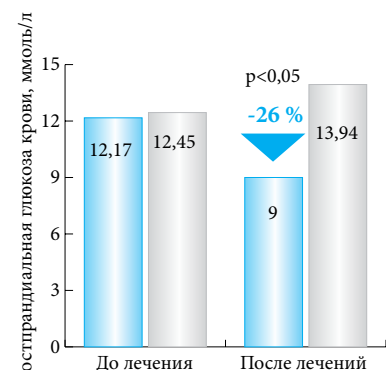
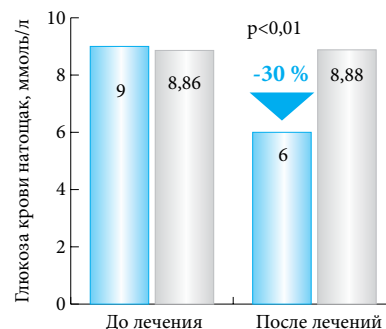


Прогрессирующее снижение функции и гибель β -клеток при СД 2 типа



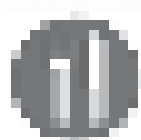
Adapted from Lebovitz. *Diabetes Reviews* 1999;7(3); UKPDS Group. *Diabetes*. 1995; 44:1249-1258; DeWitt, *JAMA* V289, N17, 2003.

Листья мoringи снижают уровень глюкозы натощак и постприандиальной



■ Пациенты с СД 2 типа, что вживали порошок листьев мoringи
 ■ Пациенты с СД 2 типа, что вживали плацебо

70% случаев диабета 2-го типа можно предотвратить



Здоровая еда



Физическая активность



Снижение веса

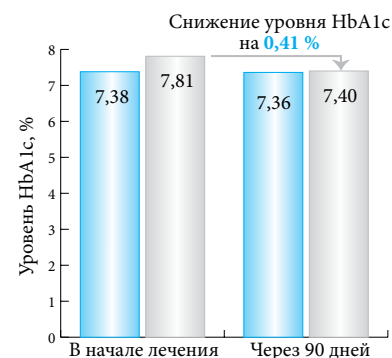
World Diabetes Day Guide 2015. Key messages. Available at idf.org/WDD15-guide/key-messages.html. Accessed March 2016.

Мoringa-Йоруба продукт растительного происхождения

- Антиоксиданты защищают β -клетки от апоптоза
- Морингинин улучшает чувствительность тканей к инсулину
- Хлорогеновая кислота ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени
- Антиоксиданты уменьшают лептинрезистентность



Листья мoringи снижают уровень гликированного гемоглобина



Программа профилактики СД (DPP): краткий обзор¹



Механизм действия метформина



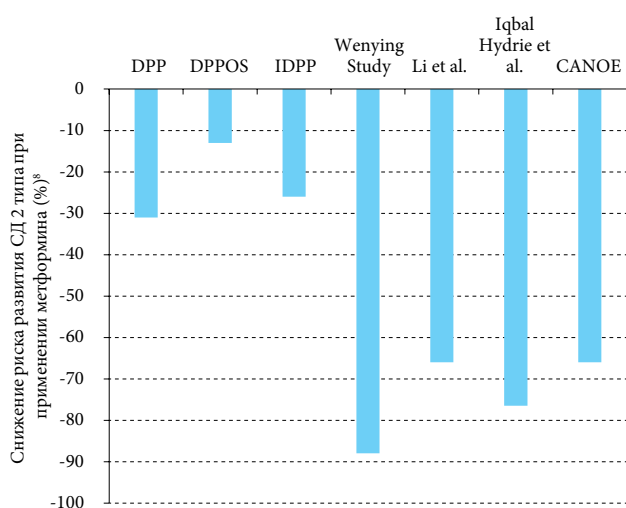
- Метформин – представитель класса бигуанидов, снижающий тощаковый и постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) в плазме¹.
- Метформин контролирует уровень гликемии, усиливая действие инсулина в печени и скелетных мышцах²
- Метформин является одним из очень немногих эффективных сахароснижающих препаратов, снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД³

АМФ, аденозинмонофосфат; АМФК, АМФ-активируемая протеинкиназа; ППГ, постпрандиальная глюкоза

1. Violett B, et al. Clin Sci 2012;122:253–270; 2. Giannarelli R, et al. Diabetes Metab 2003;29(4 Pt 2):6S28–6S35; 3. UKPDS. Lancet 1998;12(352):854–865.

Эффективность метформина при предиабете: краткий обзор

- Показано значительное снижение риска прогрессирования предиабета (главным образом НТГ) в сахарный диабет у населения следующих стран:
- США (исследования DPP1, DPPOS^{2,3})
- Индия (исследование IDDP)⁴
- Китай^{5,6}
- Пакистан⁷
- Канада (исследование CANOE, в комбинации с росиглитазоном)⁸
- Исследования DPP и DPPOS: эффективность и безопасность препарата Глюкофаж® при предиабете (15-лет наблюдения)^{1-3,9}



DPP, Программа по профилактике СД; DPPOS, Продленная программа по профилактике СД; IDPP, Индийская программа по профилактике СД; НТГ нарушение толерантности к глюкозе

Выводы

- Была доказана эффективность и безопасность Метформина для взрослых пациентов, у которых изменение образа жизни не приводило к достаточному антигипергликемическому эффекту при предиабете¹
- Применение метформина на стадии предиабета приведет к снижению СС риска и риска развития микрососудистых осложнений²
- Чем более выражена инсулинорезистентность и/или дисфункция β-клеток, тем более высока вероятность развития СД³
- Улучшение данных показателей лежит в основе предупреждения развития СД

1. DPP Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393–403; 2. DPP Research Group. *Lancet* 2009; 374(9702): 1677–1686; 3. Perreault L, et al. *Lancet* 2012;379(9833):2243–2251.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом. Наиболее безопасный сахароснижающий препарат

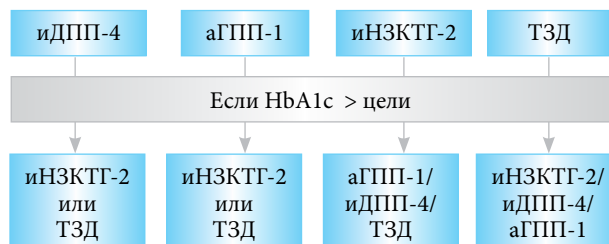
Кондрацкая И. Н.

Степени тяжести гипогликемии

- 1-я: уровень глюкозы < 3,9 ммоль/л
- 2-я: уровень глюкозы < 3,0 ммоль/л – появляются нейрогликопеническая симптоматика, требует оказания неотложной помощи
- 3-я: тяжелая гипогликемия – характеризуется изменением психического и/или физического состояния, пациенту необходима посторонняя помощь

ADA, 2019.

Если необходимо минимизировать гипогликемию



ADA, 2019.

- Наличие гипогликемии стоит подозревать у всех пациентов без сознания с СД, особенно у тех, кто получает инсулинотерапию
- Пациент растерянный, в состоянии интоксикации должен находиться под стационарным наблюдением
- Пациентов у которых гипогликемия вызвана препаратами сульфонилмочевины следует наблюдать минимум 24 часа!
- Ребенок должен находиться под стационарным наблюдением

Группа ингибиторов ДПП – 4 имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности

- Стимулируют пролиферацию β -клеток, восстанавливая функцию
- Снижение резистентности α – клеток к глюкозе и снижение концентрации глюкагона
- Не вызывают увеличение массы тела
- Нет риска гипогликемий
- Не сопровождаются развитием отеков

*Ингибиторы дипептидилпептидазы – 4: сравнительный анализ представителей группы, д.м.н. Е.А. Шестакова, Г.Р. Галстян

Лечение гипогликемии

- В/в вводится 40 % глюкоза 60 мл, при отсутствии эффекта – повторить.
- Вводится глюкагон 1-2 мг в/м
- Далее проводится в/в инфузия 10% глюкозы до восстановления сознания

Duodecim.



Исследования Marfella R. и соавт. (2010) – прямое сравнение двух наиболее изученных ингибиторов ДПП-4 - вилдаглиптина и ситаглиптина с СД2 и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином (средняя суточная доза 3,0 г).

Пациенты рандомизированы в 2 группы лечения:

- добавления к терапии метформином предназначался вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки),
- ситаглиптин (100 мг в сутки).

Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) проводился всем пациентам, включенных в исследование, в течение 48 ч от начала и после окончания 3 месяцев терапии.

вилдаглиптин способствовал более выраженному снижению MAGE* по сравнению с ситаглиптином

постоянная суточная активность ГПП-1 наблюдалась после добавления к метформину вилдаглиптина

концентрация глюкогона в плазме крови значительно ниже у пациентов, получавших вилдаглиптин [3]

* MAGE – средняя амплитуда колебания глюкозы
исследовании Marfella R. и соавт. (2010) – проведено прямое сравнение двух наиболее изученных ингибиторов ДПП-4 – вилдаглиптина и ситаглиптина с участием 38 пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином (средняя суточная доза 3,0 г).

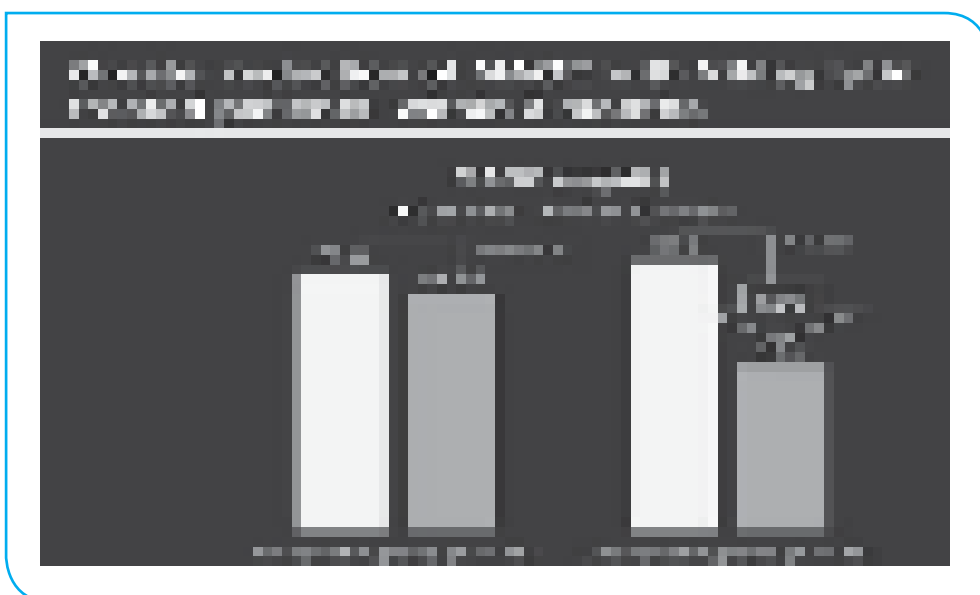
Применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий

Ретроспективный метаанализ 40 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований вилдаглиптина (суммарно – 17 446 пациентов).

применение вилдаглиптина безопасно в плане развития кардиоваскулярных событий

данный анализ не выявил повышения риска развития сердечной недостаточности у пациентов, получающих вилдаглиптин*

*McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Nov, 17(11): 1085-92. doi: 10.1111/dom.12548.



Вилдаглиптин — разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности

	рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ 30 -60 мл/мин/ 1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
Вилдаглиптин	50 мг 2 раза	Коррекция дозы	Коррекция дозы

38 исследований
II и III фазы длительностью
12 –104 нед,
8000 больных СД2
Вилдаглиптин 50 и 100 мг ежедневно
в сравнении с плацебо*

- Терапия Вилдаглиптином безопасна у пациентов с СД2 и почечной дисфункцией (более 30% пациентов)
- Число нежелательных (включая серьезные) явлений сравнимы с таковым у пациентов с нормальной функцией почек на фоне приема вилдаглиптина 50 мг 1 или 2 раза в сутки и на фоне приема препаратов сравнения.

* Ligueros-Saylan M., Ligueros-Saylan M., Foley J.E., Schweizer A., Couturier A., Kothny W. An assessment of adverse effect of vildagliptin versus comparators on the liver, pancreas, the immune system, the skin and patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabet Obes Metabol* 2010; 495—509.

Комбинированная терапия вилдаглиптином и глимепиридом

- В **клинических** исследованиях вилдаглиптин был эффективен и хорошо переносился пациентами с сахарным диабетом 2 типа, находящимися на терапии препаратами сульфонилмочевины.
- Комбинированная терапия вилдаглиптином и глимепиридом приводила к **снижению уровня HbA1c на 0,7±0,1%** по сравнению с монотерапией глимепиридом.
- на фоне данной комбинированной терапии **не зафиксировано повышения массы тела у пациентов**, что также ассоциировалось с минимальным риском развития эпизодов гипогликемии

*Garber A.G., et al. Efficacy and Tolerability of Vildagliptin Added to a Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes. Presented at ADA, 22–26 June 2007 (Abstract 501-P).

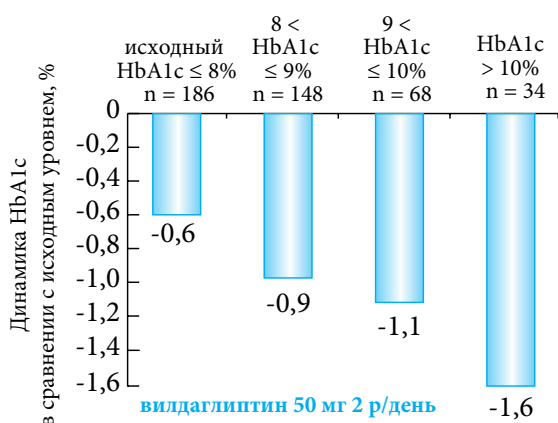
Вилдаглиптин + инсулин

- Fonseca V. и соавт. изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в сутки) к инсулину (средняя суточная доза составляла 82 ЕД.) у 256 больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень гликированного гемоглобина в среднем составлял 8,4%) в течение 24-х недель.
- К концу наблюдения значения уровня **гликированного гемоглобина в основной группе снизились на 0,5%**, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) – всего на 0,2%.
- **Эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности а-клеток поджелудочной железы к глюкозе***

*Fonseca V., et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia. 2007; 50:1148–1155.

Fonseca V., Dejager S., Albrecht S. et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes 2006; 55(suppl 1):A111.

Вилдаглиптин эффективен при различной выраженности гипергликемии: анализ при добавлении препарата к метформину



p < 0,001 в сравнении с исходным.
Суммарный анализ данных исследований 2303, 2354, intention-to-treat / primary intention-to-treat population.

ВЫВОД: наибольший эффект улучшения контроля гликемии (HbA1c), отмечен при применении комбинации препарата Вилдаглиптин с метформином при отсутствии побочных явлений со стороны ЖКТ, свойственных метформину.

*Bulli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. № 1. P. 82–90. Data on file. Novartis Pharmaceuticals. CLAF237A2354.

Особенности клинического назначения

**Метформин + Глиптар
по 50 мг 2 раза/сутки**

**Препараты сульфонилмочевины
+
Глиптар
50 мг 1 раз утром**

Уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії – сучасні протоколи надання допомоги

Вітовська О. П.

Діабетична ретинопатія – головна причина погіршення і втрати зору у пацієнтів з СД

- **30 % пацієнтів з ЦД** страждає ДР¹
- **В 29 раз** більша ймовірність втрати зору у пацієнта з ЦД, ніж у людини без діабету²
- **7 % пацієнтів з ЦД** мають загрозову зору ДР³
- **16 % пацієнтів** зі стажем діабету 10 років і більше мають **загрозову зору ДР³**

ДР – діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет

1. Ding J, Wong TY. *Curr Diab Rep.* 2012; 12:346–54.
2. Negi A, Vernon SA. *J R Soc Med.* 2003;96(6):266–72.
3. Yau JW et al; *Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group.* *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–6.

Актуальність проблеми ЦД 2 типу та ДР в Україні

- Вперше діагностований ЦД становить 58–60% від загальної кількості хворих¹.
- Кількість хворих з не встановленим діагнозом серед хворих на ЦД 2 типу становить від 30 до 90%¹.
- При цукровому діабеті 2 типу в зв'язку з пізньою діагностикою ознаки ДР виявляються вже при постановці діагнозу ЦД в 15–40% випадків, тому що звичайно не вдається встановити точний час початку захворювання¹.

ДР – діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет

1. Бездетко П.А. и соавт. *Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии.* *Int J of endocrinology.* 2006. 4(6).

Необхідність раннього виявлення ДР

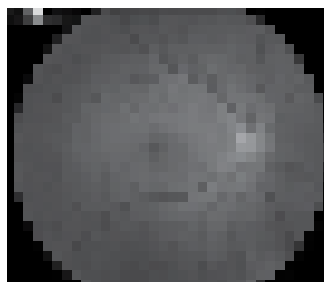
- **Пацієнти не відзначають зниження зору на ранніх стадіях ДР².**
- Тільки в більш виражених стадіях хворі скаржаться².
- Пацієнти відзначають зниження зору тільки тоді, коли в процес втягується **макулярна область** або відбувається **великий преретинальний крововилив** в склоподібне тіло з вираженими або навіть **грубими проліферативними змінами³.**
- **Діабетична ретинопатія може привести до сліпоти⁴.**

ДР – діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет

1. Смирнова О.М. *Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований. Сахарный диабет.* 2010;1:82–87.
2. Бездетко П.А. и соавт. *Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии.* *Int J of endocrinology.* 2006. 4(6).
3. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии мз руз. *Ташкентский институт усовершенствования врачей. Диабетическая ретинопатия, диагностика и лечение.*
4. *International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. www.idf.org/eyecare.

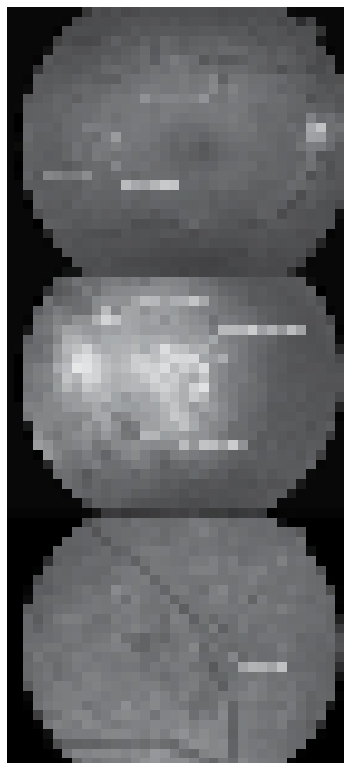
Класифікація діабетичної ретинопатії

Діабетична ретинопатія	Зміни, які фіксуються при офтальмоскопії з широкою зіницею
Немає ДР	Немає змін
Непроліферативна ДР легкого ступеня	Тільки мікроаневризми



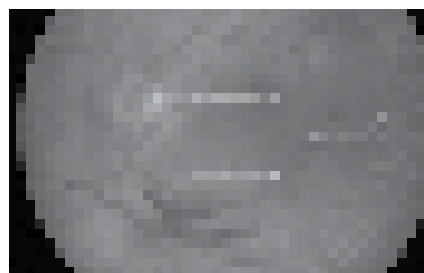
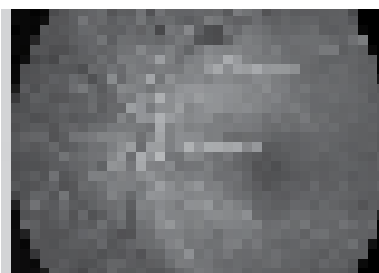
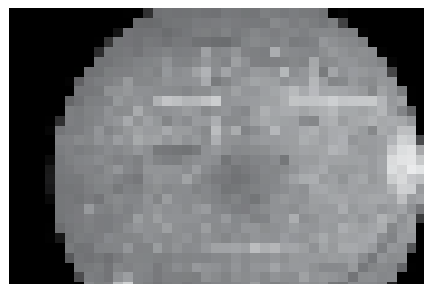
Класифікація діабетичної ретинопатії

Діабетична ретинопатія	Зміни, які фіксуються при офтальмоскопії з широкою зіницею
НДР помірного ступеня	Мікроаневризми + інші ознаки (геморагії, тверді ексудати, ватяні ексудати)
НДР тяжкого ступеня	НДР помірного ступеня + 1 з ознак: інтратетинальні геморагії (≥ 20 в кожному квадранті; Вени у вигляді намиста (у 2 квадрантах) інтратетинальні мікро-васкулярні аномалії (в 1 квадраті); Немає ознак проліферації(!!!)



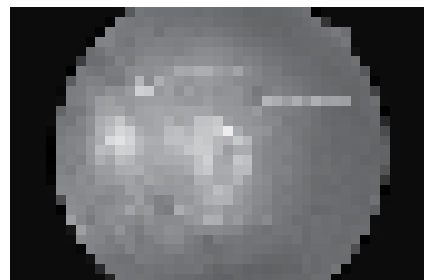
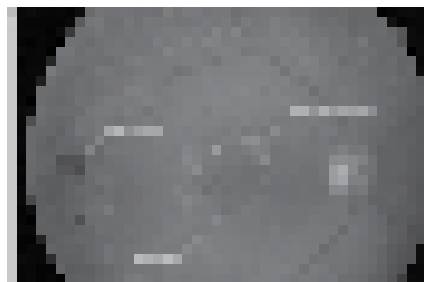
Класифікація діабетичної ретинопатії

Діабетична ретинопатія	Зміни, які фіксуються при офтальмоскопії з широкою зіницею
ПДР	НДР тяжкого ступеня + 1 з ознак: <ul style="list-style-type: none"> • Неоваскуляризація • Гемофтальм або преретинальними крововилив



Класифікація діабетичної ретинопатії

Діабетичний макулярний набряк	Офтальмоскопічні ознаки
ДМН відсутній	Потовщення сітківки або тверді ексудати в макулі не встановлені
Нецентральний ДМН	Потовщення сітківки в макулярній зоні, діаметром 1 мм без залучення центру
Центральний ДМН	Потовщення сітківки в макулярній зоні, діаметром 1 мм із залученням центру



Актуальна потреба при лікуванні ДР – це пошук нових можливостей¹

«Незважаючи на те, що є чіткий зв'язок між діабетичною ретинопатією і глікемією, тривалістю діабету, підвищеним артеріальним тиском і мікроальбумінурією, **ні контроль глікемії, ні контроль артеріального тиску не викликали повного припинення прогресії діабетичної ретинопатії**, підкреслюючи важливість лікування інших потенційних факторів ризику»

Актуальна потреба при лікуванні ДР – це пошук нових можливостей¹

«Незважаючи на ефективність, лазерне лікування часто асоціюється зі зменшенням полів зору та іншими очними побічними ефектами [7], і **будь-яке лікування, здатне знизити потребу в використанні лазерів, є важливою можливістю**»

Фенофібрат доведено зменшує прогресування діабетичної ретинопатії при ЦД 2 типу¹⁻³

Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з ЦД 2 типу та існуючої діабетичну ретинопатію¹

Непроліферативна ДР Проліферативна ДР

Пероральна медикаментозна терапія



Трайкор® 145 мг 1 таблетка
1 раз на добу

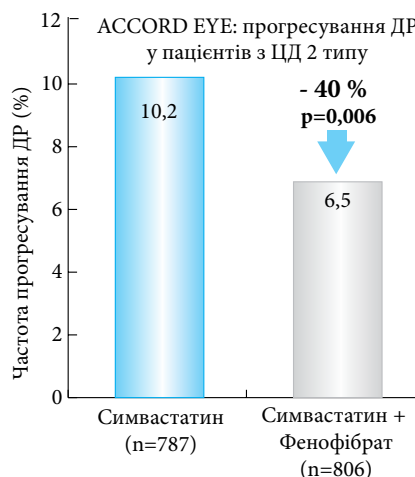
Інструкція для медичного призначення препарату Трайкор® 145 мг. <http://www.dec.gov.ua/>
ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, et al. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44.
Keech A et al. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.

Механізм дії препарату Трайкор® 145 мг

Патологічні зміни в сітківці	Дія
Новоутворені судини, ДМН	Блокує утворення нових судин (↓ вироблення патологічного VEGF)
Набряк / ексудативна сітківка Крововилив в сітківку	Зменшує набряк і проникність стінки судини (блокує альдозоредуктазу)
Ішемія сітківки	Знижує вазоспазм (зменшує вироблення ендотеліну)
Оклюзія мікросудин	Покращує мікроциркуляцію (↓ вироблення фібрину і ↓ ризик тромбоутворення)

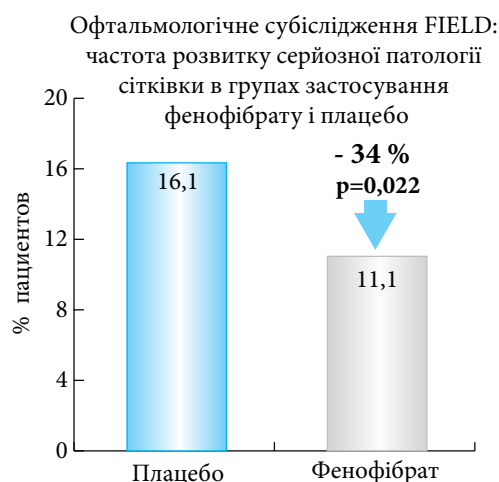
ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. et al *N Engl J Med* 2010;363(3): 233-44.
Balendiran G.K. et al *Biochemical Pharmacology* 70 (2005) 1653-1663.
Keech A et al. *Lancet.* 2005; 366 (9500):1849-61.

Трайкор® у дослідженні ACCORD EYE достовірно знизив прогресування ДР на 40 %



ДР – діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет
The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. *N Engl J Med.* 2010;363:233-44.

Трайкор® у дослідженні FIELD достовірно знизив частоту розвитку серйозної патології сітківки на 34 %



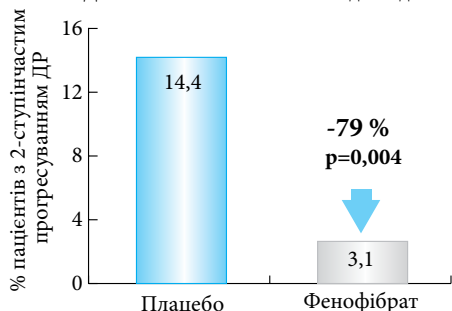
Серйозна патологія сітківки представляла собою комбіновану кінцеву точку:

- 2-ступеневу прогресування ретинопатії
- поява макулярного набряку
- лазерне лікування

Keech A.C. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled Trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.

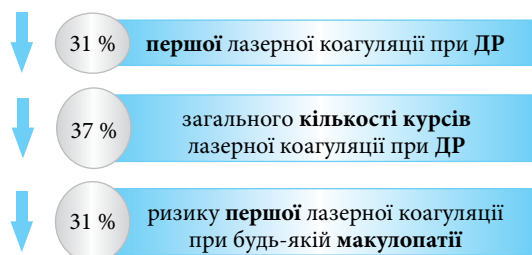
Трайкор® у дослідженні FIELD зменшив прогресування ДР у пацієнтів з існуючою ДР на 79 %

Відносний ризик 2-ступеневої прогресування ДР при застосуванні фенофібрату в порівнянні з плацебо в групі пацієнтів з існуючою ДР на момент включення в дослідження¹



Keech A.C. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled Trial. Lancet 2007; 370: 1687–97.

Трайкор® достовірно знизив необхідність проведення лазерної терапії



Розбіжність кривих кумулятивного ризику спостерігається вже через 8 міс. від початку терапії фенофібратом, в порівнянні з плацебо, з наростанням переваг лікування при збільшенні тривалості лікування

Keech A.C. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled Trial. Lancet 2007; 370: 1687–97.

Трайкор®

Метааналіз досліджень FIELD і ACCORD Еупоказали загальне зниження прогресування діабетичної ретинопатії на **60 %**

Трайкор® рекомендований сучасними стандартами терапії діабетичної ретинопатії

- Королівським Офтальмологічним коледжем (RCO), 2012
- Міжнародною діабетичною федерацією (IDF), 2012
- Американською Діабетичною асоціацією (ADA), 2017
- Канадською діабетичною асоціацією (CRA), 2018

ADA – American Diabetic Association. RCO – Royal College of Ophthalmologists. CDA – Canadian Diabetic Association. IDF – International Diabetes Federation.

1. Solomon SD, Chew E, Duh EJ. et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017; 40: 412-418. 2. Ganchi F. (Chair) Guidelines Expert Working Party Members. *Diabetic Retinopathy Guidelines*. December 2012. 3. Altomare F, Kherani A, Lovshin J. Retinopathy. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Journal of Diabetes*, 2018; 42: S210-S216. 4. International Diabetes Federation, 2012. *Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Available at www.idf.org (accessed 25th May 2018).

Ранняя интенсификация сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты исследования «ДИАПАРТНЕР»

Маньковский Б. Н.

Резюме

Интенсификация сахароснижающей терапии является обязательным элементом лечения больных сахарным диабетом 2 типа. С целью оценки сахароснижающей эффективности производных сульфонилмочевины в качестве препаратов 2-го ряда, назначенных с целью ранней интенсификации терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в современных условиях, нами было проведено клиническое исследование «ДИАПАРТНЕР». В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа, у которых не достигалась компенсация заболевания при назначении монотерапии метформином. Интенсификация сахароснижающей терапии была проведена у 1904 пациентов, которые были включены в исследование. Исследование было проведено в 16 регионах Украины. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $61 \pm 9,4$ лет, ИМТ – $31,2 \pm 4,7$ кг/м², длительность течения сахарного диабета – $6,8 \pm 5$ лет. Нами проведен анализ эффективности комбинированной сахароснижающей терапии после добавления гликлазида MR (Диабетона MR) к метформину в плане влияния на уровень гликозилированного гемоглобина через 3 месяца после проведенной интенсификации лечения в зависимости от исходного показателя гликозилированного гемоглобина. При этом было найдено, что у пациентов с исходным показателем гликозилированного гемоглобина в пределах 7,0-8,0 % снижение составило 0,67 %, у больных, у которых этот показатель составлял 8,1-9,0 %, снижение было 0,89%, у лиц с исходным уровнем гликозилированного гемоглобина в пределах 9,1-10 % его уменьшение составило 1,37 % и у пациентов с показателями свыше 10 % снижение было наибольшим – 2,57 % (для всех значений $p < 0,01$). Результаты исследования ДИАПАРТНЕР подтверждают высокую сахароснижающую эффективность гликлазида MR (Диабетона MR) при назначении препарата в рамках проводимой интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа, у которых не достигнуты целевые значения гликемии на фоне монотерапии препаратом метформин.

В настоящее время сохраняется тенденция к постоянному возрастанию числа людей, страдающих сахарным диабетом. Так, по данным последнего, 8-го Атласа Всемирной федерации сахарного диабета, отражающего наиболее актуальные данные относительно заболеваемости и распространенности сахарного диабета в разных регионах, количество больных с сахарным диабетом превысило 425 млн человек, то есть каждый одиннадцатый житель нашей

планеты страдает этим заболеванием. При этом диабет остается не выявленным почти у каждого второго пациента. Две трети больных – это люди трудоспособного возраста, что, естественно, приводит к огромным экономическим потерям и подсчитано, что примерно 12 % всех расходов на здравоохранение в мире (727 млрд долларов) обусловлено именно сахарным диабетом. Три четверти всех больных проживают в странах с низким и средним экономическим развитием, то есть в странах, к каковым относится и наша страна (IDF Atlas, 2017). Диабет представляет важнейшую проблему не только благодаря большому количеству пациентов, но и, прежде всего, вследствие того, что у больных часто развиваются хро-

Маньковский Б. Н., д. мед. н., проф.,
член-корреспондент НАМН Украины

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика,
кафедра диабетологии

нические микро- и макрососудистые осложнения, которые лежат в основе повышенной инвалидизации и смертности пациентов. Таким образом, сахарный диабет продолжает оставаться важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой современного общества.

В Украине зарегистрировано более 1 миллиона 300 тысяч пациентов, страдающих сахарным диабетом, однако, истинное число таких пациентов в 2-2,5 раза выше. Примерно 90 % больных – это лица, страдающие сахарным диабетом 2 типа.

В настоящее время на основании результатов крупнейших эпидемиологических и клинических исследований (STENO-2 и другие) не вызывает сомнений, что контроль повышенного уровня глюкозы крови, других факторов риска (прежде всего, повышенного артериального давления, дислипидемии, отказ от курения, расширение физической активности) позволяют не только снизить риск развития острых и хронических осложнений сахарного диабета, но и значительно улучшить качество жизни пациентов, а также, что представляется самым важным, уменьшить смертность, продлить жизнь больных сахарным диабетом (Gaede et al., 2016).

Однако, несмотря на четкое понимание необходимости контроля вышеперечисленных факторов риска достичь этого удается не всегда. Так, в недавно опубликованном крупном исследовании, проведенном в Соединенных Штатах Америки, на основании анализа очень крупной базы пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включавшей около 277 тысяч больных, было показано, что количество больных, у которых отмечались неудовлетворительные показатели уровня гликозилированного гемоглобина (более 7,5 %) с 2004 по 2015 годы не только не снизилось, а, напротив, возросло с 31 до 41 % (Montvida et al., 2019). При этом следует особо отметить, что в указанную базу данных для последующего анализа включались только те больные сахарным диабетом 2 типа, которым уже была проведена так называемая интенсификация сахароснижающей терапии, то есть эти па-

циенты получали метформин и какой-либо другой пероральный или инъекционный сахароснижающий препарат, и, несмотря на это контроль гипергликемии не был достигнут у большого количества пациентов. Предварительный анализ данных обследования пациентов с сахарным диабетом в Украине в рамках реестра больных с диабетом также свидетельствует о большом количестве больных, у которых компенсация сахарного диабета не достигнута.

Таким образом, принимая во внимание прогрессирующий характер течения сахарного диабета, постоянную неуклонную тенденцию к снижению выработки инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (в среднем, на 4 % в год, согласно данным, полученным в крупнейшем исследовании UKPDS), наличие феномена глюкозотоксичности, перед лечащими врачами стоит задача проведения ранней и активной интенсификации сахароснижающей терапии у абсолютного большинства больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

В 2018 году были представлены новые рекомендации по лечению больных с сахарным диабетом 2 типа, разработанные совместно ведущими диабетологами Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской диабетологической ассоциации. Согласно этим рекомендациям препаратом первого ряда для лечения больных с диабетом 2 типа остается метформин. Однако, в отличие от предыдущих рекомендаций при выборе препаратов для интенсификации лечения в случае сохранения повышенных показателей гликозилированного гемоглобина, превышающих целевые значения, при выборе дополнительных сахароснижающих препаратов следует обратить внимание на наличие атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (в этом случае обязательным является назначение ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа или агонистов рецепторов к глюкагон-подобному пептиду-1), или сердечной недостаточности, диабетической болезни почек (желательно назначение ингибиторов НЗКТГ-2), а в случае, если в анамнезе нет

указаний на эти заболевания, рекомендуется принять во внимание риск и опасность гипогликемических состояний, массу тела и при необходимости экономические возможности пациента и системы здравоохранения в стране (Davis et al., 2018).

Весьма важным с практической точки зрения является получение ответа на вопрос, есть ли место препаратам – производным сульфонилмочевины в лечении больных сахарным диабетом 2 типа, принимая во внимание долгую историю их широкого применения, причем не только в нашей стране, но и в мире? Согласно указанным выше рекомендациям, эти препараты остаются в арсенале гипогликемизирующих препаратов. Действительно, производные сульфонилмочевины обладают высокой сахароснижающей эффективностью, что и определяет необходимость их назначения у пациентов с высокими показателями гликемии и гликозилированного гемоглобина. Эти препараты не показали возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как препараты из классов ингибиторов НЗКТГ-2 или агонистов рецепторов к глюкагон-подобному пептиду-1. При приеме производных сульфонилмочевины возрастает риск гипогликемических состояний и прибавки массы тела, что имеет клиническое значение. Однако, в рекомендациях подчеркивается, что производные сульфонилмочевины могут назначаться в странах с ограниченными экономическими возможностями (к сожалению, именно к таким странам относится в настоящее время и наша страна) в качестве препаратов 2-го ряда. Более того, даже в экономически развитых странах препараты сульфонилмочевины рекомендуются для назначения во многих случаях в качестве сахароснижающих препаратов 3-го ряда. Когда цена является важным аспектом при выборе терапии, стоит отдать предпочтение производным сульфонилмочевины (при этом желательно выбирать препараты последнего поколения, такие как гликлазид, ассоциирующиеся с низким риском гипогликемии). В этом плане, на наш взгляд,

большой интерес представляют результаты недавно опубликованного крупного исследования, проведенного в Великобритании, в котором проводился анализ назначенных сахароснижающих препаратов и эффективность лечения более 81 тысяч пациентов с сахарным диабетом. Так, назначение препаратов – производных сульфонилмочевины за эти годы снизилось с 53 до 29 % при возрастании назначений ингибиторов НЗКТГ-2 и ингибиторов ДПП-4. Однако, гликемический контроль, уровень гликозилированного гемоглобина абсолютно не улучшились после инициации второго сахароснижающего препарата (Dennis et al., 2019).

Таким образом, именно сахароснижающая эффективность и доступная цена определяют назначение производных сульфонилмочевины в терапии пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

С целью оценки сахароснижающей эффективности производных сульфонилмочевины в качестве препаратов 2-го ряда, назначенных с целью ранней интенсификации терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в современных условиях, нами было проведено клиническое исследование «ДИАПАРТНЕР». В исследование включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа старше 35 лет, у которых при приеме метформина в монотерапии, в дозе 2000 мг в сутки или максимально переносимой, более трех месяцев, не достигалась компенсация заболевания – т.е. показатели глюкозы натощак превышали целевые значения $>7,2$ ммоль/л. Критериями исключения были следующие параметры: прием двух или больше сахароснижающих препаратов, возраст менее 35 лет, наличие заболеваний печени (уровень АЛТ, АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы), ацетонурии, стойкая потеря веса за последние 3 месяца (более 5 кг), сахарный диабет 1 типа, беременность, кормление грудью.

В исследование на этапе скрининга было включено 3 234 пациента с сахарным диабетом 2 типа. В соответствии с протоколом исследования, на 1 визите пациента необходимо направить в лабораторию для определения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Если уровень HbA1c 7,5 – 11 %, то на следующем визите пациенту необходимо назначить второй пероральный сахароснижающий препарат. Длительность наблюдения – 3 месяца, при этом на 3 визите (через 1 месяц) и 4 визите (через 3 месяца) следует увеличить дозу второго сахароснижающего препарата, если уровень глюкозы натощак выше 7,2 ммоль/л или порекомендовать третий препарат, если доза второго сахароснижающего препарата достигла максимальной. Повторное определение HbA1c осуществлялось на 4 визите (через 3 месяца терапии), контроль уровня глюкозы натощак – при каждом визите.

Анализ гликозилированного гемоглобина на 2-м визите был выполнен у 2949 больных. Пациенты, у которых на 2-м визите не было проведено определение уровня гликозилированного гемоглобина (285 человек) были исключены из исследования и дальнейшей статистической обработки. Кроме того, у 764 пациентов уровень HbA1c был меньше 7,0 %, то есть таким больным не требовалась интенсификация сахароснижающей терапии. Эти пациенты также были исключены из исследования и дальнейшей статистической обработки. Часть пациентов на 1-м и 2-м визитах не принимали метформин и части пациентам, у которых уровень гликозилированного гемоглобина был более 7,5 %, на 2-м визите не был назначен 2-й сахароснижающий препарат. Таких пациентов было 281, они также были исключены из анализа. **Таким образом, в исследование было включено 1904 пациента с сахарным диабетом 2 типа, у которых при приеме метформина в монотерапии более трех месяцев, не достигалась компенсация заболевания и которым была проведена интенсификация сахароснижающей терапии.** Исследование было проведено в 16 регионах Украины.

Основные клиничко-демографические характеристики больных, включенных в исследование «ДИАПАРТНЕР», представлены в таблице 1. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $61 \pm 9,4$ лет, ИМТ – $31,2 \pm 4,7$ кг/м², длительность течения сахарного диабета – $6,8 \pm 5$ лет (данные представлены как среднее \pm средне-квадратичное

отклонение). Показатели гликозилированного гемоглобина выше 7,0 до 8,0 % отмечались у 21,5 % больных, свыше 8,1 до 9,0 % – у 29,2%, 9,1-10 % – у 23 % больных и глубокая декомпенсация заболевания с показателями гликозилированного гемоглобина свыше 10 % была выявлена у 26,4 % больных. В среднем, перед интенсификацией терапии средний уровень гликозилированного гемоглобина составил $9,3 \pm 1,50$ %. Большинство включенных в исследование больных болели диабетом менее 10 лет (78,25 %), в то время как 21,75 % пациентов страдали диабетом более 10 лет. Доза метформина, в основном, была адекватной у большинства пациентов, и средняя доза составляла 1935 ± 345 мг в сутки.

В качестве препарата 2-го ряда с целью интенсификации сахароснижающей терапии были назначены следующие препараты: гликлазид MR (Диабетон MR) – у 1883 больных, глимепирид – 3 пациентам, дапаглифлозин – 1 больному и комбинация оригинального гликлазида MR 60 мг и дапаглифлозина – 2 пациентам. Остальным 15 пациентам не был назначен второй сахароснижающий препарат, так как уровень гликированного гемоглобина у них составлял от 7 до 7,5 %.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=1904)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	1233 (65%)
Мужчины, n (%)	671 (35%)
Средний возраст, годы	$61 \pm 9,4$
ИМТ, кг/м ²	$31,2 \pm 4,7$
Длительность СД 2 типа, годы	$6,8 \pm 5$
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	$10,3 \pm 2,2$
Средний HbA1c, %	$9,3 \pm 1,5$
Средняя доза метформина, мг/сут	$1935 \pm 345,5$
Средний уровень АД, мм рт.ст.	$142 \pm 14,7/86 \pm 8,7$
Пациенты с АД >140/90 мм рт. ст., n (%)	717 (41)
Нефропатия, n (%)	102 (5,6)
Ретинопатия, n (%)	541 (29,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	78 (4,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	101 (5,5)
Нейропатия, n (%)	941 (51,3)

Абсолютное большинство пациентов (1389 человек) получали гликлазид MR в дозе 60 мг в сутки в дополнение к продолжающемуся приему метформина. У 131 и 166 больных доза гликлазида MR составила 90 и 120 мг в сутки, соответственно. Остальные пациенты принимали 30 мг гликлазида MR.

Проведенная интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа обеспечила достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак на 2,3 ммоль/л от исходных значений через 1 месяц терапии и на 2,9 ммоль/л – через 3 месяца, уровня гликозилированного гемоглобина на 1,4 % от исходных значений через 3 месяца терапии (для всех значений $p < 0,01$).

Нами проведен анализ эффективности комбинированной сахароснижающей терапии в плане влияния на уровень гликозилированного гемоглобина через 3 месяца после проведенной интенсификации лечения в зависимости от исходного показателя гликозилированного гемоглобина. При этом было найдено, что у пациентов с исходным показателем гликозилированного гемоглобина в пределах 7,0-8,0 % снижение составило 0,67 %, у больных, у которых этот показатель составлял 8,1-9,0 %, снижение было 0,89 % у лиц с исходным уровнем гликозилированного гемоглобина в пределах 9,1-10 % его уменьшение составило 1,37 % и у пациентов с показателями свыше 10 %

снижение было наибольшим – 2,57% (для всех значений $p < 0,01$) (рис.1).

Отдельно был проведен анализ эффективности назначения гликлазида MR в комбинации с метформином в зависимости от индекса массы тела. При этом снижение гликозилированного гемоглобина через 3 месяца после назначения препарата составило 1,15 %, 1,33 %, 1,4 %, 1,49 % и 1,69 % у пациентов с диабетом 2 типа с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением 1, 2 и 3-й степени, соответственно (для всех значений $p < 0,01$).

Наибольшее снижение уровня гликозилированного гемоглобина было достигнуто при назначении Диабетона MR в дозе 90 и 120 мг в сутки (на 2,08 и 1,95 %, соответственно), хотя и при применении дозы 60 мг в сутки снижение было выраженным – на 1,26 % (для всех значений $p < 0,01$) (рис.2).

Через 3 месяца после интенсификации сахароснижающей терапии у большинства пациентов показатель гликозилированного гемоглобина был менее 7% или 7,0-8,0 % (по 30 %, соответственно) (рис.3). Естественно, чем меньшим был исходный показатель гликозилированного гемоглобина, тем большее количество больных достигли значения этого показателя менее 7 % под влиянием добавления Диабетона MR к метформину.

Отдельно было проанализировано влияние добавления Диабетона MR к метформину на показатели гликемии натощак через 1 и 3

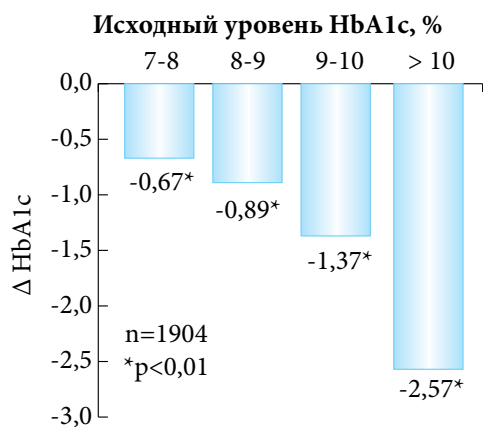


Рис. 1. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 месяца терапии в зависимости от исходного уровня гликозилированного гемоглобина

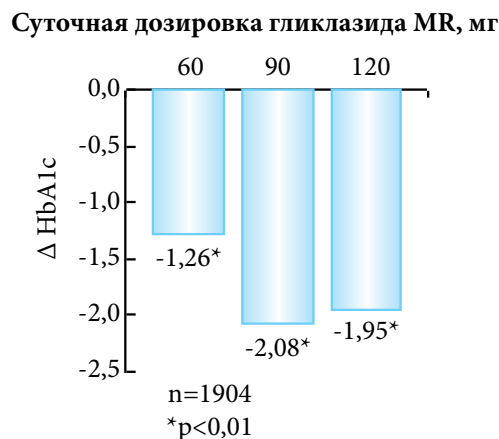


Рис. 2. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 месяца терапии в зависимости от дозы гликлазида MR в сутки

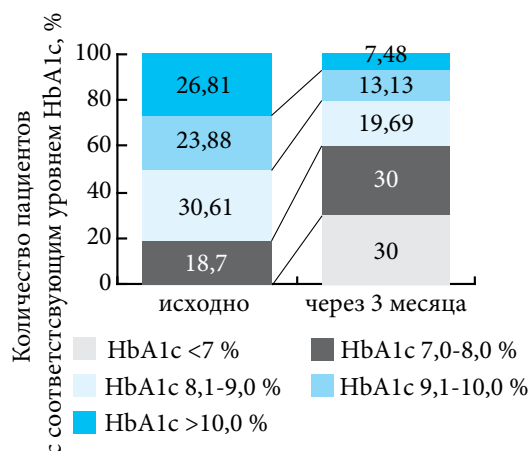


Рис. 3. Количество пациентов с различным уровнем HbA1c исходно и через 3 месяца после интенсификации терапии

месяца после интенсификации лечения в зависимости от исходных показателей гликемии (рис.4). Так, у больных с исходным уровнем гликемии натощак менее 10,2 ммоль/л этот показатель составил 8,84, 7,58 и 7,24 ммоль/л исходно и через 1 и 3 месяца после добавления Диабетона MR; у пациентов с исходным значением содержания глюкозы в крови натощак 10,3-11,8 ммоль/л эти значения составили 10,88, 8,32 и 7,41 ммоль/л исходно, через 1 и 3 месяца лечения, соответственно; у лиц с более высокими показателями гликемии натощак – 11,9-13,4 ммоль/л гликемия натощак с исходного показателя 12,56 ммоль/л снизилась через 1 месяц до 8,9 ммоль/л, а через 3 месяца – до 7,95 ммоль/л. У больных с наибольшими исходными показателями гликемии натощак (выше 13,4 ммоль/л) среднее исходное значение составило 15,11 ммоль/л, снизившись через 1 месяц до 9,62 и через 3 месяца – до 8,38 ммоль/л (для всех значений $p < 0,01$).

Наиболее выраженное снижение гликемии натощак было достигнуто при назначении Диабетона MR в дозе 90 мг (с 10,82 ммоль/л исходно до 7,71 ммоль/л через 1 месяц и 7,59 ммоль/л через 3 месяца) и в дозе 120 мг в сутки (с 11,26 ммоль/л до 8,4 и 7,69 ммоль/л, исходно, через 1 и 3 месяца лечения, соответственно) (для всех значений $p < 0,01$) (рис. 5).

Принципиально важным вопросом является риск гипогликемических состояний на фоне приема производных сульфонилмочевин.

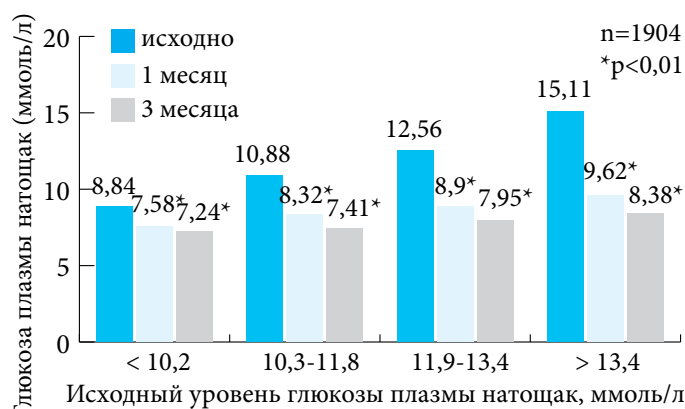


Рис. 4. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак в процессе терапии в зависимости от исходного уровня

ны. В нашем исследовании симптомы гипогликемии были зафиксированы у 109 пациентов (6%). При этом в большинстве случаев больные указывали, что появление симптомов гипогликемии было обусловлено пропуском приема пищи или недостаточным количеством углеводов в пище, приемом алкоголя, непривычно большой физической нагрузкой. У шести больных врачи связали развитие гипогликемического состояния с приемом Диабетона MR.

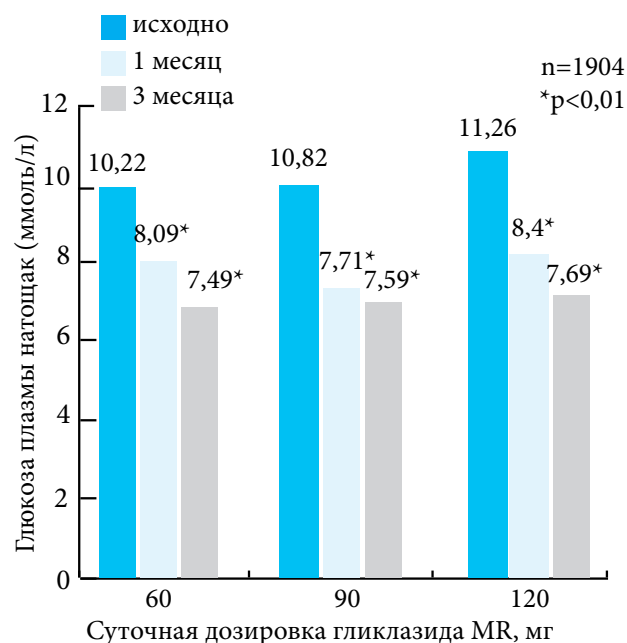


Рис. 5. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак терапии в зависимости от назначенной дозы Диабетона MR в сутки

Наши данные о высокой сахароснижающей эффективности Диабетона MR при добавлении к метформину во многом согласуются с недавно опубликованными результатами крупного клинического исследования, проведенного во многих странах Европы и Азии, в котором было показано, что снижение гликозилированного гемоглобина при назначении Диабетона MR было наиболее выраженным у пациентов с исходным уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 % (на 3,8 %) и достаточно значительным при меньшей исходной выраженности гипергликемии (Leiter et al., 2018).

Наши результаты еще раз подчеркивают необходимость добавления сахароснижающих препаратов других классов при проведении интенсификации терапии, то есть необходимым является проведение комбинированной сахароснижающей терапии, а не замена одного препарата на другой в рамках одного сахароснижающего класса или одного класса на другой. Это положение было подтверждено результатами крупного исследования, представленного на недавнем конгрессе Британской диабетической ассоциации, в котором было показано при анализе эффективности сахароснижающей терапии у более чем 12 тысяч больных сахарным диабетом 2 типа, что наибольшее снижение гликозилированного гемоглобина отмечалось именно при добавлении нового сахароснижающего препарата другого класса к проводимому лечению (McGovern et al., 2019).

В нашем исследовании риск развития гипогликемических состояний в целом был невысок. Следует подчеркнуть, что известны данные, свидетельствующие о том, что в рамках одного класса производных сульфонилмочевины имеются существенные различия между препаратами в плане риска гипогликемических состояний. Так, наибольший риск гипогликемий отмечается при назначении глибенкламида, а наименьший – именно при приеме гликлазида MR (Colagiuri et al., 2018). Интересно отметить, что в недавно опубликованном проспективном исследовании больных с сахарным диабетом 2 типа, наблюдавшихся в период с 2012 по 2016 годы, проведенном в Велико-

британии, было найдено, что, хотя частота нетяжелых гипогликемий была повышена на фоне приема инсулина и производных сульфонилмочевины (в меньшей степени), частота тяжелых гипогликемических состояний у пациентов, получавших лечение препаратами, производными сульфонилмочевины, не отличалась от таковой у лиц, получавших метформин или ингибиторы ДПП-4 (Dunkley et al., 2019).

По всей видимости, следует утверждать, что несмотря на тот факт, что терапия производными сульфонилмочевины не приводит к снижению кардио-васкулярной заболеваемости и смертности, применение этих препаратов не вызывает повышения риска инфаркта миокарда или инсульта. Так, согласно предварительным данным, в недавно завершившемся исследовании CAROLINA риск развития кардиоваскулярных заболеваний был одинаков в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших лечение производными сульфонилмочевины или ингибитором ДПП-4 (Пресс-релиз, 2019). Безопасность комбинированного назначения гликлазида MR и метформина была убедительно подтверждена ранее в крупном исследовании ADVANCE и при продолжении этого же исследования в рамках программы ADVANCE-ON, в которых при наблюдении очень большого количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение длительного периода времени в рамках как проспективного, так и последующего обсервационного исследований не было выявлено каких-либо указаний на повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или других побочных действий в группе больных, получавших лечение с помощью Диабетона MR (The ADVANCE Collaborative Group, 2008).

Таким образом, интенсификация сахароснижающей терапии является необходимым этапом лечения больных с сахарным диабетом 2 типа и должна проводиться рано и интенсивно. **Результаты исследования ДИАПАРТНЕР подтверждают высокую сахароснижающую эффективность гликлазида MR (Диабетона MR) при назначении препарата в рамках проводимой**

интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа, у которых не достигнуты целевые значения гликемии на фоне монотерапии препаратом метформин.

Автор высказывает искреннюю благодарность всем коллегам в разных городах Украины, без активной работы которых проведение этого исследования было бы невозможным.

Список участников исследования

Авраменко Ніна Іванівна, Акімова Людмила Анатоліївна, Анісімов Олександр Анатолійович, Артёмова Марина Миколаївна, Ахметова Ельміра Шавкетівна, Багіна Марина Германівна, Базарченко Оксана Анатоліївна, Бельмас Ольга Русланівна Бігун Лариса Олександрівна, Бігун Неля Ананіївна, Білорусова Ірина Олександрівна, Бізніченко Алла Геннадіївна, Бойко Оксана Григорівна, Болотнікова Наталія Володимирівна, Бондарець Ірина Анатоліївна, Борозенцева Олена Миколаївна, Брильова Надія Василівна, Буздиган Галина Василівна, Буракова Олена Олександрівна, Вдовіко Олена Олексіївна, Веселова Галина Миколаївна, Вилко Аліна Олександрівна, Вишневецька Олена Миколаївна, Вірстюк Антоніна Миколаївна, Власенко Марина Володимирівна, Волковська Тетяна Георгіївна, Габаїдзе Мзевінар, Гавриленко Надія Григорівна, Гаврік Людмила Миколаївна, Гапунич Ірина Олексіївна, Георгієва Ольга Ярославівна, Герасименко Вікторія Володимирівна, Голотник Оксана Василівна, Голубова Олена Ігорівна, Гольчукова-Сахно Анастасія Анатоліївна, Гончарова Ольга Бухутівна, Гошко Світлана Сергіївна, Грачова Марія Георгіївна, Грекова Ольга Аурелівна, Гришнякова Алла Андріївна, Гура Наталія Миколаївна, Гур'єва Наталія Герасимівна, Давіденко Марія Олексіївна, Данилевич Наталія Ришардівна, Даниленко Олена Станіславівна, Даниленко Ольга Володимирівна, Денисюк Юлія Сергіївна, Дика Ірина Борисівна, Дідур Лариса Костянтинівна, Дмитрук Уляна Ярославівна, Дорошенко Ганна Павлівна, Доценко Олена Анатоліївна, Дуброва Валентина Іванівна, Дякончук Вікторія Володимирівна, Еінер Ксенія Миколаївна, Жалейко Наталія Анатоліївна, Жданова Ірина Миколаївна, Загребельська Анжела Валеріївна,

Запорожченко Ольга Миколаївна, Зарувінська Олесь Юрійвна, Заярнюк Світлана Сергіївна, Здолини Ольга Степанівна, Золотаревська Тетяна Анатоліївна, Іванина-Гринчишин Любов Ярославівна, Іванина-Кішай Наталія Ігорівна, Іванова Віта Володимирівна, Іванчук Олександр Володимирович, Іщенко Тетяна Ігорівна, Кайдашева Ельвіра Іллівна, Калініна Катерина Анатоліївна, Карабан Марина Анатоліївна, Карастан Інна Василівна, Катрій Ірина Ярославівна, Кіба Світлана Іванівна, Кіяшко Олег Іванович, Ковальська Тетяна Володимирівна, Кореновська Вікторія Вікторівна, Корчадим Оксана Ярославівна, Костенко Ганна Василівна, Костюк Олена Дмитрівна, Кохановська Інна Павлівна, Кравчук Наталя Іванівна, Кравчун Нонна Олександрівна, Кригіна Ольга Федорівна, Криловецька Алла Іванівна, Кротова Аліна Аркадіївна, Крохмаль Тетяна Вікторівна, Кузьменко Інга В'ячеславівна, Кузьмінська Мирослава Семенівна, Кулініч Людмила Дмитрівна, Куліуш Наталія Андріївна, Курилів Марія Стефанівна, Куц Юлія Миколаївна, Кушніренко Людмила Григорівна, Лавріненко Олена Едуардівна, Лазикіна Ольга Петрівна, Левінська Марина Петрівна, Левченко Олена Сергіївна, Легойда Олег Пилипович, Леонт'єв Ігор Валентинович, Лісконіг Олена Вікторівна, Літвінова Світлана Віталіївна, Луговець Олена Олександрівна, Лутай Ірина Володимирівна, Ляшко Леся Валентинівна, Мазіна Ольга Володимирівна, Мазурик Олена Миколаївна, Максакова Ольга Валеріївна, Малафійчук Любов Олександрівна, Маніковська Лада Михайлівна, Марусин Оксана Василівна, Масленкова Олена Миколаївна, Масюк Лариса Олексіївна, Мельник Діана Петрівна, Мельник Наталія Василівна, Мельник Світлана Олександрівна, Мірошніченко Олена Григорівна, Мітров Іван Андрійович, Могильницька Лілія Анатоліївна, Монастирська Тетяна Миколаївна, Музь Валентина Артемівна, Мурашко Євгенія Миколаївна, Мурашова Богдана Юріївна, Мусієнко Оксана Віталіївна, Назаренко Анна Олександрівна, Наказненко Надія Володимирівна, Настенко Ганна Василівна, Недобой Тетяна Станіславівна, Нестеренко Тетяна Григорівна, Нешта Маріанна Олександрівна, Ниник Уляна Богданівна, Ніжинська-Астапенко Зоріна Петрівна,

Нікітіна Людмила Андріївна, Ніколенко Ганна Олександрівна, Омел'яненко Наталя Павлівна, Онуфрієва Олена Миколаївна, Орел Лідія Олександрівна, Отделок Олена Василівна, Павленко Олександра Валентинівна, Пашина Ірина Олександрівна, Педенко Олена Миколаївна, Перцева Наталя Олегівна, Пилипенко Світлана Володимирівна, Пилипчук Людмила Володимирівна, Писаренко Тетяна Григорівна, Піскун Олена Василівна, Плахотнік Катерина Володимирівна, Подорога Олена Іванівна, Попов Артем Аркадійович, Попович Лілія Вікторівна, Портнова Анна Борисівна, Постой Юлія Федорівна, Потапенко Анна Василівна, Потапчук Олександр Васильович, Просяник Олеся Вікторівна, Псюк Наталя Анатоліївна, П'ятниця Наталя Миколаївна, Раєвська Надія Олександрівна, Редька Яна Григорівна, Ремесник Світлана Вікторівна, Рибенюк Людмила Володимирівна, Рокутова Марія Кяміліївна, Ромашенко Олена Мефодіївна, Савченко Наталя Михайлівна, Савчук Георгій Васильович, Савчук Олена Володимирівна, Светлейша Тетяна Василівна, Северин Оксана Володимирівна, Семотюк Світлана Леонідівна, Сергієнко Лариса Іванівна, Серчук Ольга Леонідівна, Скрипник Надія Василівна, Соколова Любов Костянтинівна, Сологуб Ольга Григорівна, Сопрун Світлана Андріївна, Станкевич Наталя Василівна,

Стаховська Вікторія Павлівна, Степаненко Наталя Миколаївна, Степчук Леся Тарасівна, Стільник Віталій Олександрович, Стрільчук Віра Михайлівна, Сухова Ольга Михайлівна, Суховерхова Світлана Сергіївна, Тамбовцева Тіна Костянтинівна, Тузова Ольга Валентинівна, Тулуб'єва Тетяна Михайлівна, Тулук Тетяна Миколаївна, Турська Тетяна Віталівна, Урбанович Аліна Мечиславівна, Уткіна Вікторія Сергіївна, Федоткіна Наталя Анатоліївна, Федчишин Ірина Юріївна, Фейзієва Оксана Леонідівна, Фірчук Марта Володимирівна, Халімон Надія Петрівна, Хмелюк Ірина Богданівна, Хмеляр Катерина Василівна, Хрпикова Наталя Анатоліївна, Царьова-Колісник Олена Геннадіївна, Чернікова Вікторія Василівна, Чигиринова Любов Миколаївна, Чорноморець Олена Віталіївна, Чукітова Діна Яківна, Чупріна Світлана Вікторівна, Шаповал Олена Анатоліївна, Шапченко Вікторія Олександрівна, Шатохіна Ірина Василівна, Шаульська Олена Вікторівна, Шафранська Наталя Василівна, Шевела Тетяна Вікторівна, Шевченко Ангеліна Степанівна, Шеремет Ганна Віталіївна, Шпоняк Наталя Миколаївна, Юрима Марина Олександрівна, Юрченко Ірина Володимирівна, Яковина Вікторія Вікторівна, Яремчук Світлана Сергіївна, Яцуба Олена Олегівна,

Література

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Gaede P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. - 2016. - 59(11):2298-2307.
3. Montvida O, Cai X, Pau SK. Cardiovascular Risk Factor Burden in People With Incident Type 2 Diabetes in the U.S. Receiving Antidiabetic and Cardioprotective Therapies. *Diabetes Care* 2019. - 42(4): 644-650.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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*. - 2018. - 61(12):2461-2498.
5. Dennis JM, Henley WE, McGovern AP, Farmer AJ, Sattar N, Holman RR, Pearson ER, Hattersley AT, Shields BM, Jones AG; MASTERMIND consortium. Time trends in prescribing of type 2 diabetes drugs, glycemic response and risk factors: a retrospective analysis of primary care data, 2010-2017. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar 3 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/dom.13687. PMID: 30828962.
6. Leiter LA, Shestakova MV, Satman I. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial. *Diabetol Metab Syndr*. - 2018. - 10: 30. doi: 10.1186/s13098-018-0331-8. eCollection 2018.
7. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. - 2018. - 143:1-14.
8. Dunkley AJ, Fitzpatrick C, Gray LJ, Waheed G, Heller SR, Frier BM, Davies MJ, Khunti K. Incidence and severity of hypoglycaemia in type 2 diabetes by treatment regimen: a UK multi-site 12-month prospective observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar 06 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/dom.13690. PMID: 30843327.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poultier N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. - 2008. - 358(24):2560-2572.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ – хронічне захворювання, яке виникає через недостатню кількість гормону інсуліну або порушення його засвоєння клітинами організму, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові.



Інсулін – незамінний гормон, що виробляється підшлунковою залозою. Завдяки інсуліну відбувається процес клітинного живлення організму – отримання глюкози клітинами, а також забезпечення вуглеводного балансу. Це важливий гормон, що контролює концентрацію глюкози в крові для здорового обміну речовин.

ТИПИ ДІАБЕТУ

1 тип

підшлункова не виробляє інсулін, що призводить до необхідності додаткового його введення.



Становить **10-15 %** хворих на діабет
Швидкість розвитку: за декілька місяців
У кого виникає: діти, підлітки та дорослі до 30 років
Симптоми: маса тіла частіше понижена чи в нормі.
Має аутоімунний характер

2 тип

підшлункова виробляє достатньо або забагато інсуліну, але клітини організму втрачають чутливість до нього. В деяких випадках може потребувати інсулінотерапії.



Становить **85 %** хворих на діабет
Швидкість розвитку: за багато місяців, років
У кого виникає: у дорослих від 40 років (найчастіше про діагноз дізнаються випадково)
Симптоми: супроводжується ожирінням

Перевірте свій рівень цукру, якщо у вас:

- Постійна спрага
- Сухість шкіри та слизових оболонок
- Часте сечовипускання
- Підвищена втомлюваність, загальна слабкість, сонливість
- Підвищений апетит
- Запальні процеси, зуд, ранки на шкірі, що погано загоюються
- Є родичі, які хворіють на діабет

Норма глюкози (натщесерце; капілярна кров*)

У дітей до 14 років – 3,33-5,55 ммоль/л
У дорослих – 3,89-5,83 ммоль/л
Після 60 років – 6,1 ммоль/л
При вагітності – 3,3-6,6 ммоль/л

Стан переддіабету

Глюкоза плазми натщесерце 5,6-6,9 ммоль/л
Глюкоза плазми після їжі (2 години) 7,8-11,00
Глікований гемоглобін** 5,7-6,4 %

Діабет

Глюкоза плазми натщесерце ≥ 7 ммоль/л
Глюкоза плазми після їжі (2 години) $\geq 11,1$ ммоль/л
Глікований гемоглобін** $\geq 6,5$ %

*показники венозної крові можуть бути вищі

**Глікований гемоглобін – це результат злиття гемоглобіну і глюкози, що циркулюють у крові; показує середній рівень вмісту глюкози в крові за останні 12 тижнів.

Понад **1,3 млн людей** хворіють на цукровий діабет



Кількість людей з недиагностованим діабетом перевищує офіційну статистику в **2-3 рази**



9 500 з діабетом 1 типу з них понад **1 300 дітей** віком до 6 років

За даними довідника основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік: Науково-практичний журнал ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаранка НАМН України «Ендокринологія», додаток1, том 22, №1/2017 рік

Основні причини виникнення	1 тип (Точно не встановлені)	2 тип
Спадковість	Окремі випадки генетично зумовлені	У більшості випадків хвороба пов'язана з генетичною схильністю
Харчування	Низький рівень вітаміну D, велика кількість зернових культур (з глютенем та без) та кофеїну в раціоні	Неправильне харчування є суттєвою причиною появи захворювання. В групі ризику поціновувачі шкідливої їжі та солодкого
Спосіб життя (стрес, малорухливий спосіб життя, погані звички)	Неправильний спосіб життя призводить до посиленого навантаження на гормональну систему та обмін речовин	Зайва вага або ожиріння є фактором поганого засвоєння інсуліну
Захворювання підшлункової залози	Можуть спровокувати дисфункцію підшлункової залози	
Вірусні інфекції	Часто хвороба пов'язана з перенесенням інфекцій	

Переддіабет – критичний стан, коли метаболічні процеси організму вже порушені, рівень цукру регулярно перевищує норму, що загрожує розвитком цукрового діабету 2 типу. Стан переддіабету потребує особливої уваги, оскільки вчасне виконання рекомендацій лікаря, зокрема, зміна способу життя, контроль рівня цукру, суттєво знижує ризик того, що переддіабет розвинеться в цукровий діабет 2 типу.

Основні причини виникнення переддіабету та цукрового діабету 2 типу: підвищений рівень цукру (особливо під час вагітності), спадковість, серцево-судинні захворювання, гормональні порушення, пасивний спосіб життя, неправильне харчування, надлишкова вага.

ПРОФІЛАКТИКА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ



Активний спосіб життя – 30 хвилин щоденних фізичних вправ знижує на 50 % ризик захворіти на діабет



Здорове харчування – зменшення споживання цукру та солі сповільнює постачання глюкози в кров та підтримує низький рівень холестерину



Відсутність шкідливих звичок

Важливо!

Діабет розвивається непомітно. Регулярно – раз на рік – перевіряйте рівень цукру в крові. Якщо у вас підвищений рівень глюкози – зверніться до сімейного лікаря.

А ви перевірили свій рівень цукру в крові?

Санофі в Україні представляє інноваційний препарат для лікування діабету 2 типу

Кийів – 15 квітня 2019 року – Санофі в Україні, провідна компанія у сфері охорони здоров'я, представила інноваційний препарат Соліква для дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Цей препарат є першою в Україні фіксованою комбінацією базального інсуліну та агоніста ГПП-1. Презентація відбулася на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології», організованій Українською діабетологічною Асоціацією.

За даними МОЗ, в Україні зареєстровано 1,3 млн пацієнтів із цукровим діабетом, з них 1,2 млн мають цукровий діабет 2 типу. 88 % пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на інсулінотерапії не досягають глікемічного контролю, вже мають ускладнення діабету, що збільшує вартість лікування. Основними причинами цієї невтішної статистики є те, що наявні режими інсулінотерапії асоціюються у пацієнтів з такими неприємними явищами як гіпоглікемія, надлишкова вага та необхідність багаторазових ін'єкцій.

“ «Маючи понад сторічну історію розробки препаратів для лікування цукрового діабету, компанія Санофі завжди прагне задовольняти потреби пацієнтів та пропонувати якісні терапевтичні рішення для лікування цього хронічного захворювання. Соліква – це новий підхід до терапії цукрового діабету 2 типу, розроблений з урахуванням сучасних потреб як лікарів, так і пацієнтів» – так коментує появу препарату в Україні Гієм Граньє, директор Санофі в Україні.

Поява інноваційних препаратів на українському ринку для лікування діабету є таким же важливим кроком, як і запровадження електронного реєстру пацієнтів, що потребують інсулінотерапії, та системи реімбурсації ліків. Електронний реєстр фіксує не лише зареєстрованих пацієнтів, а й людей з діабетом, які отримали свій інсулін в аптеці. Таким чином, фінансування йде на реально існуючих пацієнтів, які отримують інсулін за електронним рецептом.

“ «Одним з важливих елементів системи реімбурсації інсулінів є необхідність досягнення певного рівня компенсації цукрового діабету. На жаль, пацієнти не завжди уважно ставляться до свого здоров'я та досягають визначених їхнім лікарем-ендокринологом показників. Використання інноваційних препаратів дозволить пацієнтам ефективніше контролювати діабет та досягати глікемічних цілей», – зазначила Любов Соколова, д. мед. н., керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України».

Соліква вирішує задачу глікемічного контролю та демонструє новий рівень компенсації діабету. Також серед переваг препарату – хороша переносимість, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, та безпечність для серцево-судинної системи. Цей лікарський засіб є простим у використанні, адже достатньо лише однієї ін'єкції на день.

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань. Ми завжди поруч з пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 000 співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 ОД/мл в період титрації**1



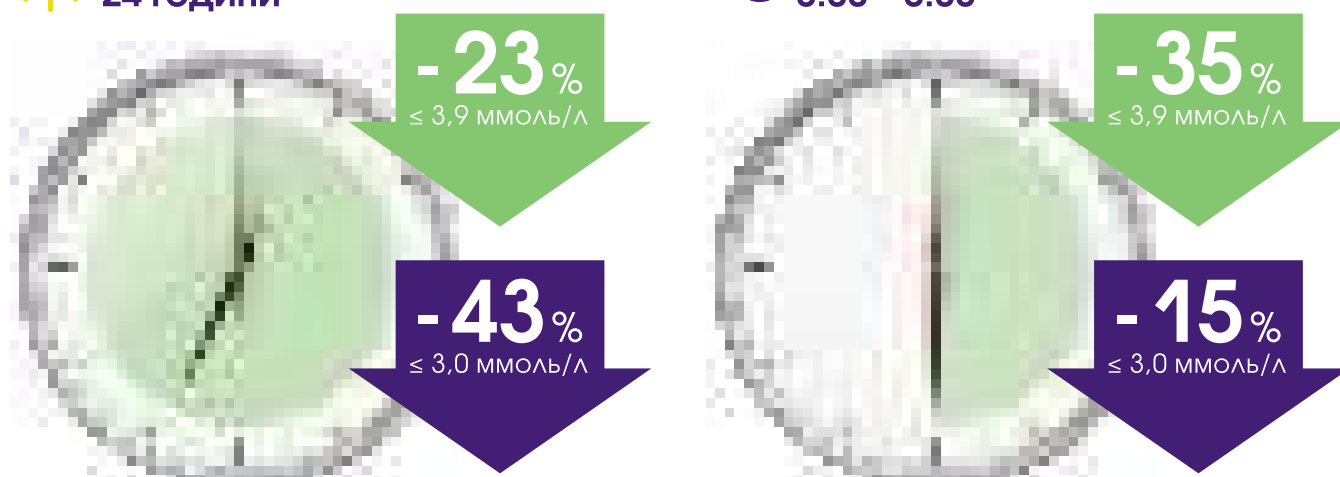
Частота випадків гіпоглікемії Період титрації



У будь-який час доби
24 години



У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGHT. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 ОД/мл та інсуліну деглюдек 100 ОД/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), Наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. **Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД. інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 ОД. інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкції. Код АТХ А10АЕ04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози в печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – < 1/10): ліпідпертрофія, нечасто (≥1/1000 – < 1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто (≥1/100 – < 1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 до <1/1000): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. РП №UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J, 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 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А. Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

SAUA.TJO.19.01.0009

Jan. 2019

SANOFI



ОРИГІНАЛЬНИЙ ДУЕТ*

фіксована комбінація дапагліфозину + метформіну пролонгованої дії для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу^{1†}

ЛЕГКО,
ЯК КРОКИ ВАЛЬСУ

1-2-3



1 РАЗ
НА ДОБУ!

- 1
- 2
- 3

ПЕРША** В УКРАЇНІ

фіксована комбінація інгібітора НЗКТГ-2 та метформіну XR¹

2,0% – зниження HbA1c^{§2} від вихідного рівня

3,3 кг – зниження маси тіла^{§2} від вихідного рівня

КСІГДУО Пролонг та ФОРКСІГА (дапагліфозин)
№1 СЕРЕД ІНГІБІТОРІВ НЗКТГ-2 ЗА КІЛЬКІСТЮ ПРИЗНАЧЕНЬ У СВІТІ³⁻⁸

¹ Для пацієнтів із ЦД 2 типу, на додаток до дієти та фізичних вправ, для покращення глікемічного контролю, якщо лікування дапагліфозином та метформіном вважається доцільним.
² Мається на увазі Ксігдуо Пролонг – оригінальний дапагліфозин пролонгованої дії та метформін гідрохлорид.
³ Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.gov.ua> Дата останнього перегляду посилання 04.10.2017 р.
⁴ У пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, з початковим рівнем HbA1c \geq 9%²
⁵ Ксігдуо Пролонг не показаний для лікування надмірної ваги або артеріального тиску (АТ) – додаткові переваги, які були продемонстровані під час клінічних досліджень.^{1,2}
⁶ Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксігдуо Пролонг. ФД №ЦА/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01, наказ МОЗ України №509 від 12.05.2017 р. 2. Henry RH et al. Int J Clin Pract 2012 May; 66 (5):446-56 3. QuintilesIMS Health database, MIDAS May – Nov 2016 (extracted January 30th 2017). IMS data pull for worldwide prescriptions of the SGLT2 class. 4. QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (Disease Analyzer) (Germany), December 2016. 5. QuintilesIMS Total Patient Tracker (USA), March 2017. 6. QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD) (UK), December 2016. 7. QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD) (Spain), December 2016. 8. QuintilesIMS Longitudinal Patient Database (LRX) (Korea), March 2015.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг (дапагліфозин пролонгованої дії, метформін гідрохлорид) 10/500, 10/1000, 5/1000 мг
Склад¹, діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфозину пролонгованої дії та метформіну гідрохлорид. **Фармакологічна група**. Засоби для лікування цукрового діабету. Метформін в комбінації з дапагліфозиним. **Фармакологічні властивості**. КСІГДУО Пролонг подає в собі два гіпоглікемічні засоби з механізмами дії, що доповнюють один одного, для поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу: дапагліфозин, селективний та зворотної інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), і метформін гідрохлорид, бігенід. **Показання до застосування**. КСІГДУО Пролонг показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу, для яких лікування дапагліфозином і метформіном вважається доцільним. **Противопоказання**. КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам з: перитунельністю до діабету, нирковою недостатністю, будь-яким видом гострого метаболічного ацидозу (таким як молочнокислий ацидоз, діабетичний ацидоз), діабетичною прекомпатою, глибокою нирковою недостатністю (ШКО < 30 мл/хв) (дивись розділ «Особливості застосування»); гострими станями, які можуть впливати на функцію нирок, таким як: депривація, тяжка інфекція, шок; гострим або хронічним захворюваннями, яке може спричинити глибоку анемію, таким як: серцеве або дихальне недостатність, нирково-перитоніальний інфект, меклодія, шок; порушеннями функції печінки; гострою алкогільною інтоксикацією, алкогільним. **Спосіб застосування та дози**¹. Необхідно індивідуалізувати початкову дозу препарату КСІГДУО Пролонг, враховуючи поточне лікування пацієнта. Препарат КСІГДУО Пролонг слід приймати один раз на день, вранці, з прийомом їжі, поступово збільшуючи дозу, щоб зменшити частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що розвиваються через дію метформіну. Таблетки препарату КСІГДУО Пролонг слід ковтати цілими, не подрібнювати, не розжовувати, не жувати. Люди неактивні компоненти препарату КСІГДУО Пролонг виводяться з калом у вигляді м'якої гідратованої маси, що може нагадувати оригінальну таблетку. Дозу препарату можна коригувати відповідно до ефективності та переносимості препарату, не перевищуючи при цьому максимальну рекомендовану добу дозу 10 мг для дапагліфозину і 2000 мг для метформіну гідрохлориду. Перед початком лікування препаратом КСІГДУО Пролонг пацієнти, які приймали вранці дозу метформіну подвійної дії, повинні припинити прийом останньої дози. У пацієнтів з гіповолемією рекомендується відкоригувати рівень сечовини до початку лікування препаратом КСІГДУО Пролонг. **Особливості застосування**. **Підвищення функції нирок**. Необхідно проводити оцінку функції нирок до початку терапії препаратом КСІГДУО Пролонг і періодично після цього. КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам із розповсюдженою захворюваністю ниркової фільтрації (ШКО) менше 60 мл/хв/1,73 м². Невже необхідності коригувати дозу препарату КСІГДУО Пролонг для пацієнтів із легкими порушеннями функції нирок (ШКО = 60 мл/хв/1,73 м² або більше). **Порушення функції печінки**. КСІГДУО Пролонг не рекомендований пацієнтам із порушеннями функції печінки. Припинення застосування препарату через порушення обстеження із застосуванням йодованих контрастних речовин. Пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання печінки, алкогільним або серцеву недостатність, та пацієнтам, яким будуть вводити йодовані контрастні речовини внутрішньосудинно, необхідно припинити застосування препарату КСІГДУО Пролонг на час проведення процедури обстеження, що передбачає введення йодованих контрастних речовин, або до неї. Через 48 годин після процедури слід повторно оцінити рНДФ, якщо функція нирок виявиться стабільною, застосування препарату КСІГДУО Пролонг можна поновити. **Підвищення функції нирок**. Дапагліфозин: за даними фармакокінетичного аналізу, він не має клінічно значущого впливу на системну експозицію дапагліфозину, таким чином, корекція дози препарату не потрібна. Метформін гідрохлорид: деякі дані свідчать про те, що загальний кліренс кліренс метформіну зменшується, період напіввиведення препарату подовжується. Таким чином, зміна фармакокінетики метформіну з віком, перш за все, покращиться зміною функції нирок. **Дієта**. Безпечна та ефективність застосування препарату КСІГДУО Пролонг пацієнтам (віком до 18 років) не встановлено. **Побічні реакції**² реєструвалися частіше у групі лікування дапагліфозином та метформіном, ніж у групі застосування плацебо, і спостерігалися найчастіше у 2% пацієнтів, які отримували лікування дапагліфозином у дозі 5 мг або 10 мг.

¹ Інформація надана у скороченому вигляді, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування.
Категорія відпуску. За рецептом. **Упаковка**. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери в картонній коробці, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії (10/500, 10/1000, 5/1000 мг) №28 (7х4) у блистері. **Реєстраційні посвідчення** №ЦА/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01 від 12.05.2017 №509. **Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг, затвердженої Наказом МОЗ України №509 від 12.05.2017 р., термін дії до 12.05.2022 р.** Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату КСІГДУО Пролонг слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
 Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича був випадок виникнення небажаного явища (напр. побічної реакції) чи випадок відсутності ефекту/ефективності на будь-який з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» за телефоном: +38 (044) 3915282 (запросити відповідального за фармакологію) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також Ви можете повідомити нам дану інформацію, пройшовши за посиланням: <https://aeporting.astrazeneca.com/>; для цього натисніть на зображення прапора України та дотримуйтесь інструкції. **Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг.**



Redni broj	Ime i prezime	Spol	Godina rođenja	Adresa	Opis bolesti	Preporučena terapija	Uputstvo
1	Marko Petrović	muški	1985	Bulevar Oslobođenja 123, Beograd	Arterijska hipertenzija	Antihypertenzivi	Redovno uzimanje lekova
2	Ana Jovanović	ženski	1978	Ulica Brijuni 45, Beograd	Diabetes melitus tip 2	Insulinoterapija	Redovno uzimanje lekova
3	Miroslav Stanković	muški	1992	Ulica Brijuni 45, Beograd	Arterijska hipertenzija	Antihypertenzivi	Redovno uzimanje lekova
4	Olivera Petrović	ženski	1988	Bulevar Oslobođenja 123, Beograd	Arterijska hipertenzija	Antihypertenzivi	Redovno uzimanje lekova
5	Marko Petrović	muški	1985	Bulevar Oslobođenja 123, Beograd	Arterijska hipertenzija	Antihypertenzivi	Redovno uzimanje lekova



Uputstvo za uzimanje lekova: Uzimajte lekove redovno, prema uputstvu lekara. Ne prekidajte uzimanje lekova bez savetovanja lekara. Ako imate bilo kakve neželjene reakcije, odmah se javite lekaru.