

по результатам исследования ТНОМ показали, что на фоне продолжительного лечения больных с мягкой АГ амлодипин уменьшал ГЛЖ [28].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику [29]. Поскольку кальциевые каналы преобладают на приносящих артериолах, амлодипин предотвращает их вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином и АП II, и не оказывает влияния на выносящие артериолы. Он также препятствует реабсорбции натрия. В среднем амлодипин увеличивает скорость клубочковой фильтрации на 13%, почечный кровоток на 19% и снижает сопротивляемость сосудов почек на 25% через 6 недель терапии [30].

Одно из важнейших свойств амлодипина – его метаболическая нейтральность, что важно для больных с МС. Он не оказывает неблагоприятного влияния на показатели липидного спектра и уровня глюкозы в крови. Установлено, что амлодипин повышает чувствительность к инсулину, на фоне лечения им снижается исходно повышенный уровень ЛПНП. При сравнительном исследовании эффективности амлодипина и фозиноприла у больных СД2 и АГ (исследование FACET) установлено, что терапия амлодипином и фозиноприлом в одинаковой степени положительно влияла на углеводный и липидный обмен, но применение амлодипина приводило к более выраженному снижению систолического АД [31].

Таким образом, амлодипин, обладая выраженной антигипертензивной активностью, имеет еще одно ценное преимущество: способствует профилактике прогрессирования атеросклероза, причем на субклинической стадии. Это очень важно для его применения в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных с МС.

Оба компонента рассматриваемой фиксированной комбинации (амлодипин и лизиноприл) – достойные представители препаратов соответствующих фармакологических классов. Положительные клинические последствия объединения лизиноприла и амлодипина очевидны. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор, Гедон Рихтер) открывает новые возможности в лечении тучных больных АГ. Для практикующего врача важно наличие разных доз препаратов в фиксированной комбинации (низких – 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла – и полных – 10 мг амлодипина + 20 мг лизиноприла). Располагая препаратом, представляющим собой комбинацию разных лекарственных средств, врач может быть уверен в эффективном контроле АД, замедлении атеросклероза, а также в успехе вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с МС.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

A FIXED-DOSE COMBINATION OF AMLODIPINE AND LISINAPRIL: THE ADVANTAGES OF ITS USE IN METABOLIC SYNDROME

Professor O. Drapkina, MD; O. Korneeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The authors consider the benefits of a fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril (Ekvator, Gedeon Richter) and the advantages of its use in the treatment of obese patients with arterial hypertension.

The drug provides effective blood pressure control and secondary prevention of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and slows the progression of atherosclerosis.

Key words: amlodipine, lisinopril, fixed-dose combination, treatment compliance, metabolic syndrome.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

В. Шишкова, кандидат медицинских наук,

А. Ременник, кандидат медицинских наук,

В. Шкловский, профессор, академик РАО,

Ю. Фукалов

Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Среди причин 6-кратного роста частоты инсульта у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) – неполноценный гликемический контроль и повышенный риск гипогликемических состояний во время терапии. Ситаглиптин – современный ингибитор дипептидилпептидазы-4 – сахароснижающий препарат, способствующий предотвращению макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД2.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, ситаглиптин.

В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких в мире; ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, летальность при которых в течение 1-го месяца заболевания достигает 35%. Основная часть инсультов – ишемические (ИИ), смертность при которых значительно меньше, чем при геморрагическом инсульте (внутричерепном кровоизлиянии). Повторный ИИ возникает примерно у 30% больных в период до 5 лет с момента возникновения 1-го инсульта, однако особенно велик его риск в 1-й год после заболевания [1–3]. Кроме этого, у пациентов с инсультом в 2–3 раза повышен риск инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии или внезапной сердечной смерти [4]. Поэтому в постинсультном периоде обосновано применение общетерапевтических принципов вторичной профилактики, направленной на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений [5].

В России ежегодно регистрируется около 100 тыс. повторных инсультов. Вероятность смертельного исхода и инвалидности при повторном ИИ выше, чем при 1-м. Есть также особая категория состояний – так называемый «малый» инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); они редко выявляются клинически, сами пациенты также редко сообщают о них врачу. Основные причины развития ИИ представлены в табл. 1, из которой видно, что максимально значимы несколько факторов – возраст, перенесенный инсульт, аритмия и СД.

СД приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: в настоящее время по данным IDF в мире СД болеют минимум 366 млн человек, и к 2030 г. эта цифра, вероятно, составит более 552 млн человек [6]. Согласно данным, озвученным в конце 2011 г. на последнем съезде Международной федерации диабета (IDF), в России количество пациентов с СД достигло 12,5 млн, что составляет почти 10% популяции.

Таблица 1

**Факторы риска развития мозгового инсульта
(J. Chalmers et al и соавт., 1997)**

Факторы риска	Рост по сравнению с контролем
Возраст	Увеличивается экспоненциально
Мужчины/женщины (соотношение)	3:2
АГ	Относительный риск 2–4
Мерцательная аритмия	Относительный риск 6–18
СД	В 2–8 раз
Перенесенный инсульт или ТИА	В 1–10 раз
Курение	В 2–4 раза
Гиперлипидемия	В 1–2 раза
ИБС	В 3 раза
Сердечная недостаточность	В 5 раз
Злоупотребление алкоголем	В 1–4 раза

Основной причиной летальности при СД2 являются сосудистые, в том числе цереброваскулярные осложнения [7]. СД – один из основных очевидных факторов риска 1-го и повторных инсультов, особенно велика доля больных СД в случае ИИ [8]. Пациенты, у которых возникает деменция после 1-го инсульта, также чаще страдают СД. Кроме того, у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления когнитивных функций после инсульта. Рассматривая связь СД с

увеличением частоты постинсультной деменции, В. Corsari и соавт. подчеркивают [9], что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу.

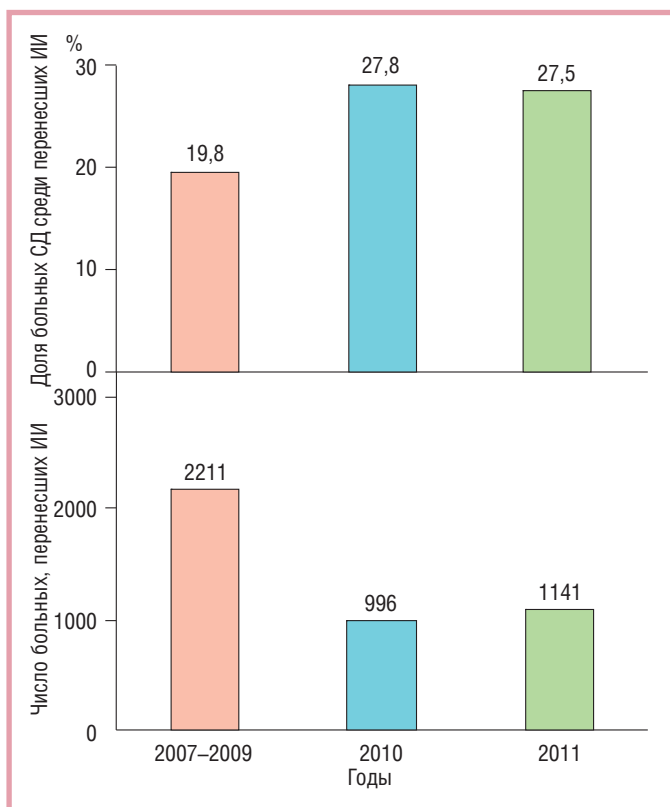
С 2007 по 2011 г. в московском Центре патологии речи и нейрореабилитации (ЦПРИН) отмечена тенденция к значительному росту количества пациентов с эндокринной патологией, самым часто встречающимся заболеванием является СД2 (см. рисунок). Представленные данные отражают динамику роста с каждым годом заболеваемости СД2 у пациентов с перенесенным ИИ, при этом характерно увеличение количества пациентов, которым диагноз СД был установлен именно в момент развития 1-го инсульта или за несколько месяцев до ИИ. Возраст таких пациентов на момент 1-го ИИ составлял в среднем 54 года, 67% пациентов – мужчины. Выявленные особенности (достаточно молодой и трудоспособный возраст пациентов, а также очень высокий риск развития повторных инсультов в 1-й год после перенесенного ИИ) делают актуальным вопрос о вторичной профилактике ИИ на фоне развившегося СД2.

Большинство данных по профилактике инсульта у пациентов с СД посвящены, скорее, первичной, а не вторичной профилактике. Разносторонний подход, включающий контроль гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и микроальбуминурии, продемонстрировал снижение лишь суммарного риска сердечно-сосудистых событий [10]. Наиболее изученным контролируемым фактором риска ИИ у больных СД является АГ. Согласно последним рекомендациям, АД у пациентов с СД следует поддерживать на уровне <130/80 мм рт. ст. [11]. Но ни в одном из 3 недавно проведенных крупных рандомизированных клинических исследований (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, n=251, ADVANCE – The Action in Diabetes and Vascular Disease; n=11140 и VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial, n=1791) [12] у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом или дополнительными сосудистыми факторами риска в анамнезе использование стратегии интенсивного контроля гликемии не привело к снижению частоты сердечно-сосудистых событий, особенно ИИ.

В настоящее время нет доказательств того, что обеспечение контроля уровня глюкозы крови ведет к снижению риска развития инсульта [13], но есть указание на единственное исследование, в котором при применении антигипергликемического препарата пиоглитазона произошло достоверное снижение риска развития повторных ИИ у больных СД2.

В исследовании PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in Macro Vascular Events; n=5238) оценивали эффективность пиоглитазона, препарата из группы антигипергликемических средств – глитазонов, у обследованных с СД2 и макроваскулярной патологией [14]. Не отмечено значимой разницы между основной группой и группой плацебо в частоте летальных исходов от любых причин или сердечно-сосудистых событий, однако при терапии пиоглитазоном происходило снижение на 47% относительного риска повторного ИИ и на 28% – комбинированной точки: инсульта, ИМ и сосудистой смерти.

Перспективным фармакологическим классом антигипергликемических средств, открывающим новые возможности в лечении СД2, является класс ингибиторов дипепти-



Динамика заболеваемости СД2 у пациентов, перенесших ИИ и находившихся на нейрореабилитационном лечении в ЦПРИН в 2007–2011 гг.

дилептидазы-4 (ИДПП-4). Данные лекарственные средства угнетают активность фермента ДПП-4, осуществляющего быстрое расщепление 2 важнейших желудочно-кишечных гормонов до их неактивных метаболитов, обеспечивая тем самым повышение активных уровней так называемых инкретиновых гормонов – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). ДПП-4 является представителем семейства белков клеточных мембран, которые экспрессируются во многих тканях на поверхности клеток, включая иммунные клетки (Т-, В-, НК-клетки); выделена и свободно циркулирующая форма этого белка в плазме крови. ИДПП-4 усиливают эффекты эндогенных ГПП-1 и ГИП.

Результаты экспериментальных исследований показали, что препараты, воздействующие на систему инкретинов, могут обладать кардиопротективными свойствами. В эксперименте на животных отмечалось уменьшение зоны ИМ после введения ГПП-1. Кроме того, после временной окклюзии коронарной артерии введение ГПП-1 способствовало лучшему восстановлению функции левого желудочка (ЛЖ) благодаря благоприятному влиянию на энергетический метаболизм в миокарде. В других исследованиях с преходящей ишемией миокарда у крыс с последующей реперфузией наблюдали значительное снижение конечного диастолического давления ЛЖ, улучшение захвата глюкозы миокардом и увеличение продукции оксида азота [15].

По данным Т. Nystrom и соавт., инфузия ГПП-1 у больных СД2 со стабильной ИБС приводила к значительному улучшению вазомоторной функции эндотелия, оцениваемой с помощью УЗИ в пробе с реактивной гиперемией [16]. В настоящее время активно изучается влияние ИДПП-4 на стволовые и эндотелиальные прогениторные клетки [17].

Таким образом, ИДПП-4 перспективны с точки зрения возможного положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД. По мере уточнения механизмов действия ИДПП-4 и приобретения опыта их применения появляется все больше данных, позволяющих предположить, что этот класс препаратов может обладать рядом преимуществ перед другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) у отдельных категорий пациентов.

Первый представитель класса ИДПП-4, ситаглиптин был зарегистрирован в 2006 г. и в настоящее время используется во всем мире; количество рецептов, выписанных на ситаглиптин, только в США составляет более 51 млн. Это обстоятельство позволяет считать его наиболее изученным из ИДПП-4, зарегистрированных в России, Европе и США.

Начавшееся в 2008 г. исследование по вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 – TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) по дизайну похоже на исследование PROactive, но более мощное: включает 14 тыс. пациентов из 425 центров с СД2 и наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты в возрасте 50 лет и старше с недостаточным гликемическим контролем (исходная концентрация глюкозы – 6,5–8,0% уровня гликированного гемоглобина – HbA1c) были рандомизированы в группы ситаглиптина или плацебо (дополнительно к индивидуальным схемам лечения). Исследование TECOS – это двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многонациональное исследование у пациентов с СД2. Оно проводится в 40 странах мира – в Австралии, Азии, Европе, Северной и Южной Америке, Индии и Южной Африке. Результаты ожидаются в 2015 г. (средняя продолжительность наблюдения в исследовании – 3 года).

Таким образом, продолжается активное изучение новых стратегий лечения больных СД2, направленных в том числе и на профилактику таких тяжелых макрососудистых осложнений, как ИИ. Однако полученные к настоящему времени данные показывают положительное влияние терапии ИДПП-4 ситаглиптином на сердечно-сосудистый профиль у пациентов с СД2 [18–21], что подтверждает актуальность такой терапии.

С учетом изложенного мы сравнили эффективность и безопасность различных методов коррекции гликемии у больных СД2 в остром, а также раннем и позднем восстановительных периодах 1-го ИИ, а именно – 2 вариантов терапии: традиционной, основанной на применении препаратов из класса сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид), и с использованием препарата нового класса ИДПП-4 – ситаглиптина (в каждом случае – сочетание с метформином или без него).

В 2011 г. под нашим наблюдением в отделениях нейрореабилитации ЦПРИН находились 214 пациентов с СД2 и впервые развившимся ИИ в возрасте от 30 до 65 лет. СД2 у наблюдаемых пациентов был диагностирован в течение 2011 г.

Для оценки потенциальной эффективности сахароснижающей (СС) терапии в профилактике развития повторных ИИ пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=105) пациенты получали традиционную СС-терапию, основанную на препаратах сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид в средних терапевтических дозах) в сочетании с метформином или без него (суточная доза 2000 мг), а во 2-й (n=109) – ситаглиптин в стандартной суточной дозе 100 мг в сочетании с такой же, как в 1-й группе, суточной дозой метформина или без него. Назначение СС-препаратов

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов с СД2 и ИИ

Показатель	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=109)
Мужчины/женщины, абс. (%)	77 (73)/38 (36)	86 (79)/23 (21)
Возраст, годы	55,0 [46,0; 61,0]	53,0 [41,0; 60,0]
Курильщики, абс. (%)	98 (93)	101 (92)
СД2, абс. (%)	105 (100)	109 (100)
АГ, абс. (%)	105 (100)	109 (100)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	57 (54)	47 (43)
ИИ в анамнезе, абс. (%)	105 (100)	109 (100)
ИМТ, кг/м ²	29,0 [24,9; 31,8]	28,9 [26,0; 31,9]
ОТ, см	98,0 [89,0; 102,0]	92,0 [88,0; 99,0]
ОБ, см	95,0 [90,0; 100,0]	95,0 [89,0; 101,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,2; 6,5]	5,6 [5,1; 6,2]
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,1]	5,7 [4,8; 6,6]
ХС ЛПНП, ммоль/л,	3,17 [2,48; 3,99]	3,28 [2,62; 4,03]
ХС ЛПВП, ммоль/л,	1,18 [0,96; 1,31]	1,14 [0,98; 1,41]
ТГ, моль/л,	1,7 [1,2; 2,4]	1,6 [1,4; 2,3]
Аро А1, г/л	1,45 [1,25; 1,83]	1,43 [1,36; 1,88]
Аро В, г/л	1,23 [0,98; 1,47]	1,26 [1,06; 1,48]
АДП, мкг/мл	7,3 [5,02; 9,29]	6,92 [7,76; 1 3,38]
Метформин, абс. (%)	88 (84)	86 (79)

в обеих группах регламентировалось наличием противопоказаний к их использованию.

Клиническая характеристика пациентов с СД2 с ИИ представлена в табл. 2. По основным клинико-лабораторным показателям, неврологическому и соматическому статусам, а также количеству пациентов, получающих метформин, сравниваемые группы были сопоставимы. Всем пациентам на протяжении всего периода наблюдения в полном объеме проводили коррекцию АД, уровня липидов, курсы нейрометаболической терапии.

В ходе опроса у пациентов, включенных в исследование, изучали наследственность, статус курения, потребление алкоголя, диету, течение АГ и сопутствующих заболеваний; измеряли рост, массу тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и соотношение ОТ/ОБ; изучали систолическое и диастолическое АД, частоту сердечных сокращений в покое; ЭКГ в 12 отведениях в покое в положении лежа; проводили количественное определение в крови показателей липидного спектра – общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, аполипопротеина А1 (Аро А1) и В (Аро В), глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки, а также уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы. Все параметры определяли в сыроворотке крови на биохимическом анализаторе I Lab 650 (Instrumentationlaboratory, США). Также у всех пациентов определяли уровень адипонектина (АДП) в плазме крови натощак методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, разработанных для Microsoft Windows. Для представления количественных данных приведены медиана и интерквартильный размах, для оценки взаимосвязи изучаемых признаков проводили корреляционный анализ Спирмена; за достоверный уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Длительность наблюдения ко времени настоящей публикации составила 1 год. Целевая гликемия (уровень HbA1c – 7%) в обеих группах была достигнута в течение первых 3–6 мес терапии, прибавка массы тела отмечалась в 1-й группе у 56 (53%) пациентов, во 2-й группе прибавки не выявлено.

За время наблюдения в 1-й группе повторные ИИ зарегистрированы у 35 (33%) пациентов, во 2-й – у 12 (11%); летальный исход в 1-й группе отмечен у 3 (3%) пациентов, во 2-й такого исхода не было.

Особого внимания заслуживает изучение у обследованных уровня АДП, который оказывает разностороннее действие на патогенез СД2 и возникновение его осложнений (прогрессирование атеросклероза и АГ), являющихся основными причинами быстрого развития ИИ. При анализе взаимосвязей АДП с антропометрическими и биохимическими показателями у всех пациентов выявлена значимая отрицательная корреляция с показателями ОТ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), ОБ ($r = -0,28$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы натощак ($r = -0,24$; $p < 0,05$) и Аро В ($r = -0,19$; $p < 0,05$). Отмечено, что содержание АДП у пациентов с нормальной массой тела было достоверно выше, чем при избыточной массе и ожирении. В литературе также имеются доказательства того, что концентрация АДП в плазме крови понижена у тучных пациентов (особенно при висцеральном ожирении), с СД2 и ИБС. Однако до сих пор неясно, является гипoadипонектинемия генетически опосредованной или она связана с развитием висцерального ожирения.

Наше исследование продемонстрировало также связь уровня АДП с выраженностью атеросклероза. Так, у пациентов с интракраниальным атеросклерозом средний уровень АДП был минимальным (4,43 мкг/мл), при экстракраниальном атеросклерозе он достигал 6,45 мкг/мл, а у пациентов с кардиоэмболическим инфарктом был наиболее высоким (9,55 мкг/мл). Гипoadипонектинемия также является независимым предвестником развития АГ, а уровень АДП в плазме крови обратно коррелирует с АД, что показало наше исследование.

Таким образом, АДП может играть ключевую роль в развитии осложнений у пациентов с СД и понижение его уровня можно рассматривать как прогностический маркер кардиоваскулярных заболеваний у таких больных.

Через 8 мес от начала наблюдения уровень АДП изучали повторно. При этом было выявлено значимое повышение показателя во 2-й: на 12% по сравнению с исходным ($p < 0,001$) и в 1-й группе ($p < 0,05$). Возможно, повышение концентрации АДП в крови больных СД2 с развившимися макрососудистыми осложнениями может существенно снижать риск прогрессирования этих заболеваний и рассматриваться как одна из важнейших мер их профилактики. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие наблюдения.

Результаты комплексного лечения показали, что добавление к терапии СД2 ситаглиптина в сочетании с метформином или без него позволяет безопаснее достичь и поддерживать целевые значения гликемии, улучшить неврологический и соматический статусы пациентов и, главное, повысить их выживаемость. Таким образом, исследование позволило установить, что в настоящее время, когда патогенез влияния гипергликемии на зону ишемического повреждения еще полностью не изучен, мерой предупреждения повторного инсульта может стать достижение стойкой и безопасной компенсации углеводного обмена на протяжении всего 1-го года после перенесенного ИИ.

Терапия ситаглиптином, особенно в комбинации с метформином, может рассматриваться как один из первых шагов в выборе терапии для пациентов с СД2 как в дебюте заболевания, так и на разных стадиях его течения с учетом высокой эффективности, низкого риска развития гипогликемии, нейтрального эффекта в отношении динамики массы тела и кардиопротективного действия данной комбинации и каждого препарата в отдельности.

Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно / М.: Медицина, 2005; 1: 231–302.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова / М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288 с.
3. Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт. Клиническое руководство / М.: Бином. – СПб.: Диалект, 2005.
4. Dharmoon M., Tai W., Boden-Albala B. et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke // Stroke. – 2007; 38: 1752–8.
5. Furie K., Kasner S., Adams R. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline // Stroke. – 2011; 42: 270–76.
6. Rydén L. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. – 2007; 28: 88–136.

1 раз в день Янувия® (ситаглиптин, MSD)

В виде монотерапии или в комбинации
с другими сахароснижающими препаратами

ЯНУВИЯ® – значительная эффективность, которая нужна вашим пациентам с СД типа 2

в клинических исследованиях¹ было показано:

- эффективность, сравнимая с препаратами сульфонилмочевины
- значительное снижение уровня HbA1c за счет физиологического механизма действия
- отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии в сравнении с препаратами сульфонилмочевины
- хорошая переносимость
- прием 1 раз в день



Самый назначаемый ингибитор ДПП-4 в мире¹
Одобен к применению в 107 странах мира¹
Более 260 клинических исследований⁵
Доказанная эффективность
в исследованиях на протяжении
2 лет⁷

Янумет® (ситаглиптин/метформин, MSD)

Как начальная терапия или для пациентов,
плохо контролируемых на фоне лечения метформином

ЯНУМЕТ® – мощная эффективность со старта

В клинических исследованиях было показано:

- Значительное снижение HbA1c до 3,6% у большего числа пациентов при стартовой терапии¹
- Снижение массы тела и меньшее количество гипогликемий на фоне комбинации ситаглиптин 100 мг + метформин по сравнению с комбинацией производные сульфонилмочевины + метформин³
- Взаимодополняющий механизм действия, влияющий на 3 основных звена патогенеза сахарного диабета типа 2¹

Ссылки:

1. Data on file, MSD. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Янувия (ситаглиптин), MSD. 3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Янумет (ситаглиптин/метформин), MSD. 5. ClinicalTrials.gov (от 2 августа 2012). 6. Одобен к применению в России с октября 2007 года grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx (от 2 августа 2012). 7. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:1–21.

Избранная информация по безопасности. ЯНУВИЯ (ситаглиптин).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей моложе 18 лет. **Состорожностью.** Почечная недостаточность. **Побочное действие.** Препарат ЯНУВИЯ в целом хорошо переносится как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота встречаемости побочных эффектов, а также частота отмены препарата из-за побочных нежелательных явлений были схожи с таковыми при приеме плацебо. Профиль безопасности суточной дозы 200 мг был сравним с профилем безопасности суточной дозы 100 мг. Частота развития гипогликемии при приеме препарата ЯНУВИЯ в суточной дозе 100 мг была сравнима с частотой в группе плацебо (1,2 и 0,9%). Частота побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта в группах лечения препаратом ЯНУВИЯ и плацебо составила соответственно: боль в животе – 2,3 и 2,1%, тошнота – 1,4 и 0,6%, рвота – 0,8 и 0,9%, диарея – 3,0 и 2,3%.

ЯНУМЕТ (ситаглиптин/метформин гидрохлорид)

Противопоказания. Известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из компонентов препарата ЯНУМЕТ. Сахарный диабет 1 типа. Заболевание почек или снижение функции почек (при концентрации креатинина сыворотки > 1,5 и > 1,4 мг/дл у мужчин и женщин соответственно или снижении клиренса креатинина (< 60 мл/мин), в том числе вследствие сердечно-сосудистого коллапса (шока), острого инфаркта миокарда или септицемии. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания). Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без). Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии. Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии. Печеночная недостаточность, нарушение функции печени. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Беременность, период грудного вскармливания. Лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе). Применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Детский возраст до 18 лет. **Побочное действие.** В плацебо-контролируемых исследованиях комбинированное лечение ситаглиптин и метформин в целом хорошо переносилось больными сахарным диабетом 2 типа. Частота побочных эффектов при комбинированном лечении ситаглиптин и метформин была сравнимой с частотой при приеме метформина в комбинации с плацебо. **Комбинированное лечение ситаглиптин и метформин. Стартовая терапия.** Список побочных реакций, встречающихся в группе стартовой терапии комбинацией из 50 мг ситаглиптина и 500 или 1000 мг метформина (в режиме 2 раза в день) с частотой > 1% (и большей, чем в группе лечения плацебо), включает: диарею – 3,5%, тошноту – 1,6%, диспепсию – 1,3%, метеоризм – 1,3%, рвоту – 1,1%, головную боль – 1,3% и гипогликемию – 1,1%.

7. Bloomgarden Z. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. – 2008; 31: 1260–7.
 8. Furie K., Kasner S., Adams R. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline // *Stroke*. – 2011; 42: 227–76.
 9. Corsari B. et al. Dementia after first stroke // *Stroke*. – 1996; 27: 1205–10.
 10. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2003; 348: 383–93.
 11. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events // *J. Hypertens.* – 2007; 25 (Suppl. 1): S7–12.
 12. Kausik K. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. – 2009; 373 (9677): 1765–72.
 13. Turner R., Cull C., Frighi V. et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (ukpds 49). Uk prospective diabetes study (ukpds) group // *JAMA*. – 1999; 281: 2005–12.
 14. Dormandy J., Charbonnel, Eckland D. et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): randomized controlled trial // *Lancet*. – 2005; 366: 1279–89.
 15. Ban K., Hoefler J., Bolz S. et al. Mechanisms underlying cardioprotective effects of glucagons-like peptide-1 in ischemia-reperfusion injury // *Can. Cardiovascular. Congress. Quebec City. October 20–24, 2007*.
 16. Nystrom T., Gutniac M. Zhang Q. et al. Effects of glucagons-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004; 287: 1289–95.
 17. Zaruba M. et al. Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction // *Cell. Stem. Cell.* – 2009; 4 (4): 313–2.
 18. Read P., Khan F. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2010; 3 (2): 195–201.
 19. Ye Y., Keyes K. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010; 298 (5): 1454–65.
 20. Gomez N., Touhri K. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012; 14 (1): 14–21.
- Theiss H., Brenner C. Safety and efficacy of SIT Agliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)-rationale, design and first interim analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2010; 145 (2): 282–4.

SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELITUS

V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences; **A. Remennik**, Candidate of Medical Sciences; **Professor V. Shklovsky**, Academician of the Russian Academy of Sciences; **Yu. Fukalov**
Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

Inadequate glycemic control and a higher risk for hypoglycemic states during therapy are among the reasons for a 6-fold increase in the incidence rate of stroke in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Sitagliptin is a current dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, a glucose-lowering agent that promotes the prevention of macro- and microvascular complications in patients with DM2.

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus, sitagliptin.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАНАКАНА В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Э. Соловьева, доктор медицинских наук, профессор,
А. Карнеев, доктор медицинских наук, профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Обсуждаются клинические аспекты воздействия хронической ишемии мозга на церебральные корковые структуры с формированием расстройств высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций. Приведены результаты применения препарата Танакан® в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейротропекторы, антиоксиданты.

Изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиологических и патогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) – недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [7].

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и (или) повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта, транзиторной ишемической атаки) или субклинически [1–4, 6, 7]. В связи с этим важно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни не было указаний на перенесенный инсульт [3].

Основным патогенетическим механизмом ХИМ является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения в результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертонии, атеросклероза и других состояний. При этом возникает все большая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Немаловажен процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, также приводящий к развитию или усилению гипоксии мозга, способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [1].

Для диагностики ХИМ используется подход, реализованный в критериях ишемической сосудистой деменции, предложенных в США, Калифорния [10], и критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN [18], определяющий наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга, а также острой или хронической церебральной дисциркуляции; наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и