

# Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибиторов ДПП-4

Аметов А.С., Карпова Е.В.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор – академик РАМН А.К. Мошкетова)

Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на государственный уровень.

Не вызывает сомнений тот факт, что строгий гликемический контроль является необходимым условием снижения риска развития диабетических осложнений. Следует особо подчеркнуть, что стратегии, которые были разработаны в последние годы, действительно позволили значительно улучшить метаболический контроль у больных СД. В последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям развилось новое и перспективное направление в лечении СД 2 типа (СД2), основанное на использовании эффекта инкретинов. В России ингибиторы дипептилпептидазы 4 (ДПП-4) представлены уже более 2 лет. Одними из представителей являются препараты Галвус (вилдаглиптин) и Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин).

Данные международных исследований доказали, что терапия препаратами Галвус и Галвус Мет является высокоэффективной и безопасной. Она обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Также было доказано, что терапия Галвус обеспечивает значительное снижение суточной вариабельности гликемии, а ведь известно, что колебание сахара крови в течение суток является фактором риска развития тяжелых сосудистых осложнений диабета. Одним из преимуществ этих препаратов является возможность их применения в группах пожилых пациентов, пациентов с гипертензией, пациентов из группы сердечно-сосудистого риска.

В статье также показан клинический пример комбинированной терапии препаратом Галвус с метформином пациентки с СД2, у которой было получено значимое и выраженное улучшение гликемического контроля, снижение вариабельности глюкозы крови и улучшения качества жизни.

Терапия Галвус и Галвус Мет может назначаться в качестве стартовой терапии в комбинации со всеми традиционными пероральными сахароснижающими препаратами и с инсулином.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ингибиторы ДПП-4, Галвус Мет

## Efficacious and safe management of type 2 diabetes mellitus using DPP-4 inhibitors

Ametov A.S., Karpova E.V.

Russian Medical Academy of Post-Diploma Education, Moscow

Diabetes mellitus (DM) is believed to be the third most frequent direct cause of death after cardiovascular and oncological diseases. Therefore, solution of DM-related problems is a major challenge facing health authorities in many countries. No doubt, strict control of glycemia is an indispensable condition for the reduction of the frequency of diabetic complications. Indeed, many strategies developed in the recent years allowed metabolic control in DM patients to be significantly improved. Basic and clinical research of the last decade provided a basis for the development of highly promising trends in the treatment of CD2, such as the use of incretins. Inhibitors of dipeptylpeptidase-4 (DPP-4) including Galvus (vildagliptin) and Galvus Met (vildagliptin + metformin) have been available in this country for the last 2 years. International studies showed high efficiency and safety of both agents. They help to achieve adequate glycemic control in the absence of side effects and complications. Galvus significantly reduces daily variability of glycemia that is known to be a risk factor of severe vascular complications of DM. Another advantage of these drugs is they can be used by aged patients at risk of cardiovascular disorders suffering hypertension. An example of combined therapy using Galvus Met in a DM2 patient is presented demonstrating markedly improved glycemic control, blood glucose dynamics, and quality of life. Galvus and Galvus Met can be prescribed as an initial treatment in combination with all traditional oral hypoglycemic agents and insulin.

**Key words:** diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, Galvus-Met

Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с проблемой СД, поставлено во многих странах на государственный уровень.

Не вызывает сомнений тот факт, что СД является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов. В течение длительного времени применительно к СД 2 типа (СД2) существовало ошибочное мнение, что это заболевание легче лечить, чем СД 1 типа (СД1), что это более «мягкая» форма диабета, что нет необходимости формулировать более жесткие цели терапии, что осложнения могут как и не возникать, так и быть неизбежными, и, наконец, что ожирение, часто сопутствующее СД2, лучше всего игнорировать по причине невозможности

сделать с ним что-либо. Однако важно отметить, что речь идет о тяжелом и прогрессирующем заболевании, связанном с развитием как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений диабета.

«Эра диабетических ком закончилась, пришла эра осложнений» – эти слова профессора Кемплера П. (2004) ярко проиллюстрировали отчет новой эры в диабетологии, которая началась с момента, когда совершенствование средств и методов управления заболеванием, наконец-то, позволило сохранить жизнь пациентам с СД на ранних этапах, но поставило перед врачами новые задачи по борьбе с поздними осложнениями и улучшением качества жизни.

Как известно, причиной развития и прогрессирования осложнений заболевания является хроническая гипергликемия [1]. В отношении эффективного управления СД существуют

убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития как микро-, так и макроангиопатии.

Было проведено множество исследований, однако к настоящему времени точно оценить вклад всех факторов, вовлеченных в развитие инвалидирующих сосудистых осложнений, так и не удалось [2, 3, 4]. Тем не менее многие из исследований показали, что сосудистые осложнения, в основном [5, 6] или частично [7, 6] зависят от нарушений уровня гликемии, состоящих из двух компонентов: хронической длительной гипергликемии и острой гипергликемии в виде пиков, сопровождающихся резкими падениями уровня сахара в крови. Оба компонента приводят к развитию осложнений диабета посредством двух основных механизмов: избыточного гликозилирования белков и активации окислительного стресса. Несколько лет назад эти два механизма были объединены в одной теории, предполагавшей, что гликемические нарушения, наблюдающиеся у пациентов с диабетом, приводят к активации окислительного стресса с гиперпродукцией супероксида митохондриальной цепью переноса электронов [8, 9]. В свою очередь гиперпродукция супероксида вызывает каскад таких разрушительных метаболических событий, как усиление активности высокомолекулярных спиртов, увеличение образования конечных продуктов избыточного гликирования, активация протеинкиназы С и ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , а также увеличение интенсивности гексозаминового пути [8, 9].

Исходя из этого, основной целью лечения болезни является как можно более полная компенсация нарушений углеводного обмена. Эффективное управление СД направлено на предохранение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы от истощения, создание оптимального баланса глюкозы в организме, предотвращение и/или замедление прогрессирования развития как микро-, так и макрососудистых осложнений заболевания, которые приводят к инвалидизации пациентов и ранней смертности.

Не вызывает сомнений, что на современном этапе развития диабетологии общей целью лечения СД является достижение «около нормальных», т.е. максимально приближенных к физиологическим, уровней глюкозы крови без повышения риска гипогликемии и без ущерба для качества жизни больных.

Известно, что гликированный гемоглобин ( $\text{HbA}_{1c}$ ) отражает средние уровни глюкозы за предыдущие 2-3 месяца и, следовательно, дает представление об «исторических», а не моментальных уровнях глюкозы. Доказано, что пациенты, достигшие целевых уровней гликемии натощак и гликированного гемоглобина, нуждаются в тщательном наблюдении в связи с возможным наличием недиагностированной хронической постпрандиальной гипергликемии [10], высоким риском скрытых гипогликемий и значительных колебаний (вариабельности) уровня глюкозы в крови в течение суток [11], что также способствует инициации и прогрессированию осложнений, снижению качества жизни и инвалидизации.

Например, в исследовании Вопога с соавт. [10] на группе пациентов с СД2 было выявлено, что даже при уровне  $\text{HbA}_{1c}$  менее 7% около 80% пациентов имели уровень постпрандиальной гликемии (через 2 часа после одного из приемов пищи) 8,9 ммоль/л. Существует мнение, что вариабельность гликемического контроля возрастает в следующем ряду показателей:  $\text{HbA}_{1c}$ , гликемия натощак, постпрандиальная гликемия.

Так, в исследовании Дегг с соавт. [12] с участием 256 больных анализировалась связь между вариабельностью гликемии и уровнями  $\text{HbA}_{1c}$ . Гликемический профиль (гликемическая вариабельность) измерялся пациентами самостоятельно (с использованием портативного глюкометра). У некоторых из них имелась достаточно стабильная гликемия (вариация 8 мг/дл), тогда как у других она была крайне нестабильной (вариация 152 мг/дл). Была продемонстрирована корреляция между сред-

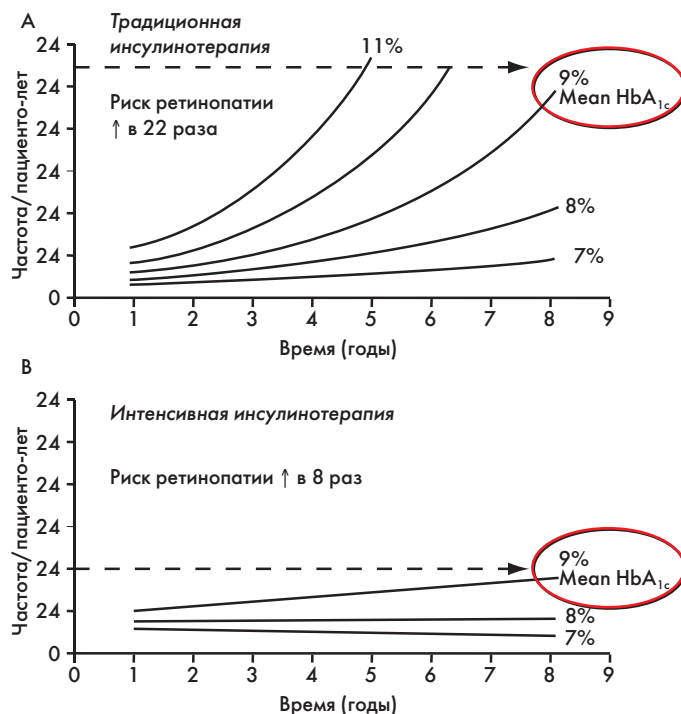


Рис. 1. Результаты DCCT: А – в группе традиционной инсулинотерапии; В – в группе интенсивной инсулинотерапии

ним уровнем глюкозы крови и уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ , однако корреляции между уровнем  $\text{HbA}_{1c}$  и вариабельностью гликемии установлено не было. Таким образом, уровень  $\text{HbA}_{1c}$  отражает среднюю концентрацию глюкозы крови на длительном промежутке времени и существенно не изменяется при текущей нестабильности гликемии. У больного могут быть достаточно низкие уровни  $\text{HbA}_{1c}$  на фоне нестабильной гликемии – с колебаниями от гипер- до гипогликемических значений [12]. Важно отметить, что, по данным ряда исследований, резкие колебания уровня сахара в крови в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией являются основными причинами развития микрососудистых осложнений [13, 14, 15]. Таким образом, для некоторых пациентов уменьшение одной только гликемической нестабильности, даже без улучшения  $\text{HbA}_{1c}$ , может улучшить отдаленный прогноз.

Достаточно недавно разработанный метод постоянного мониторинга глюкозы, несомненно, является одним из важнейших достижений в области управления СД. Он позволяет получить наиболее полную картину гликемического профиля в течение суток. Хорошо известно, что отрицательное воздействие на организм создают как острые подъемы (постпрандиальные), так и острые снижения (межпрандиальные) уровня глюкозы крови относительно средних значений. Это наблюдение, вероятно, могло бы объяснить некоторые данные, полученные в ходе Американского исследования по изучению контроля диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial). Например, в подгруппах пациентов с сохранявшимся в течение всего исследования  $\text{HbA}_{1c}$  на уровне 9% риск ретинопатии снижался более чем на 50% в группе интенсивного контроля по сравнению с группой обычного контроля, несмотря на то, что в обеих группах наблюдался одинаковый уровень гликированного гемоглобина [5] (рис. 1).

Различие, как теперь предполагается, могло быть связано с более низкой вариабельностью уровня глюкозы в течение дня в группе интенсивного контроля.

О необходимости проведения непрерывного длительного мониторинга гликемии для оценки контроля углеводного обмена убедительно свидетельствуют результаты исследования, проведенного Воде с соавт. [16]. В нем принимал участие 101 па-

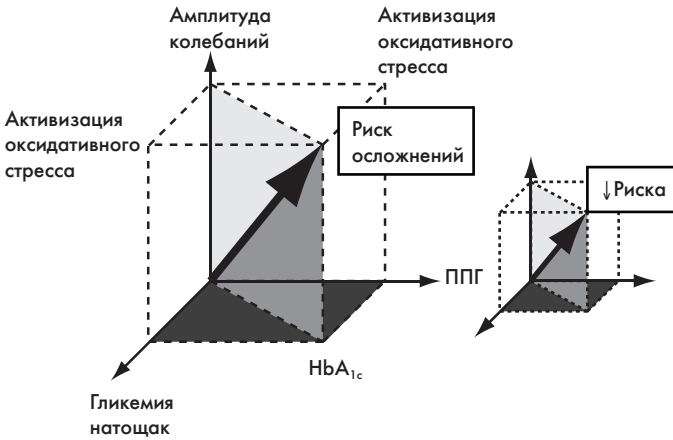


Рис. 2. Модель, предложенная для иллюстрации патофизиологического влияния избыточного гликозилирования белков и активации окислительного стресса на риск развития осложнений диабета (жирная диагональная стрелка). Вклад трех компонентов нарушения гликемии: гипергликемии натощак (уровень глюкозы в плазме натощак), гипергликемии в постпрандиальном периоде (постпрандиальный уровень глюкозы – ППГ) и острых колебаний уровня глюкозы (амплитуда колебаний), указаны по осям x, y, и z соответственно

циент, причем каждый участник прошел мониторинг глюкозы в среднем в течение 12 дней. Полученная в конечном итоге информация стала беспрецедентной по количеству данных непрерывного мониторинга в опубликованной литературе. Это исследование уникально тем, что пациенты не были осведомлены о данных измерений глюкозы, полученных с помощью устройства в течение периода наблюдения, и тем самым эти данные были лишены влияния терапевтических вмешательств. Надо отметить, что авторы представили результаты пациентов с интенсивным управлением и контролем диабета, проводивших самоконтроль в среднем 9 раз в сутки. Шокирующим открытием стал тот факт, что пациенты, использующие столь частые измерения гликемии и имеющие широкий спектр терапевтических возможностей, находились в эугликемическом диапазоне около 65% времени в день, а временной интервал, в течение которого они достигали строгого гликемического контроля (по критериям Американской диабетической ассоциации), составлял менее 30% в сутки. Это свидетельствует о том, что существующие методы мониторинга и терапии недостаточны для ежедневного поддержания нормогликемии. Почти 30% времени пациенты находились в гипергликемическом диапазоне с более выраженной тенденцией к гипергликемии в дневные часы. Это, вероятно, было обусловлено вкладом постпрандиальной гипергликемии. В предыдущих исследова-

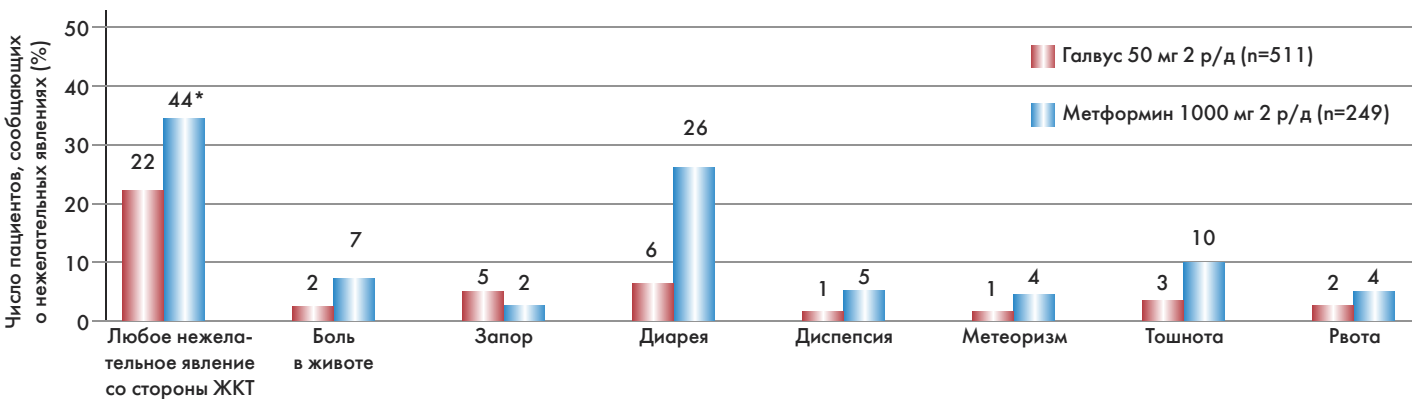
ниях, использовавших длительный непрерывный мониторинг глюкозы, также были отмечены характерные эпизоды явной постпрандиальной гипергликемии, несмотря на успешные пре-прандиальные уровни, значения которых были внутри или около целевого диапазона [10, 14]. Этот феномен ранее недооценивался при использовании традиционного мониторинга гликемии [16]. Кроме того, были получены данные о периодах гипогликемии, на которые приходилось около 8% времени. Этот результат подтверждали предыдущие исследования, оценивавшие распространенность гипогликемии [15]. Важно, что периоды низкого сахара крови чаще имели место в ночное время. Столь частые гипогликемические эпизоды ранее редко определялись стандартными средствами самоконтроля гликемии.

Итак, на сегодняшний день патофизиология осложнений диабета рассматривается как результат двух основных повреждающих метаболических процессов (избыточного гликирования и активации окислительного стресса), которые запускаются тремя основными механизмами: гипергликемией – как натощак, так и в постпрандиальном периоде, и острыми колебаниями уровня глюкозы. Не подвергается сомнению и тот факт, что повышенный уровень глюкозы натощак и во время постпрандиального периода приводит к активации процесса гликирования, который можно комплексно оценивать по уровню HbA<sub>1c</sub>. Кроме гипергликемии натощак, острая или хроническая гипергликемия в постпрандиальном периоде и в целом – острые колебания глюкозы относительно средних значений уровня глюкозы приводят к активации окислительного стресса. Результирующее влияние в виде риска развития осложнений описывается диагональной стрелкой геометрического куба, в котором в трехмерных координатах по трем осям расположены уровень глюкозы в плазме натощак, уровень постпрандиальной глюкозы и колебания уровня глюкозы.

В соответствии с этой моделью глобальная стратегия лечения диабета должна быть направлена на снижение значений по всем трем осям координат (т.е. на снижение объема куба) и, следовательно, величины диагональной стрелки, которая отражает риск развития осложнений диабета (рис. 2).

Необходимо отметить, что в последнее десятилетие благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям развилось новое и перспективное направление в лечении СД2, основанное на использовании эффекта инкретинов. Поскольку период полужизни глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1) очень короткий, в клинической практике его невозможно использовать в качестве натурального препарата. В связи с этим было предложено ингибирование фермента ДПП-4, разрушающего естественные инкретины организма.

В России ингибиторы дипептилпептидазы-4 (ДПП-4) представлены уже более 2 лет. Одними из представителей являются



ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;  
\*p<0,001 (для симптомов со стороны ЖКТ)

Рис. 3. Частота желудочно-кишечных побочных явлений на фоне терапии Галвус и метформин (длительность 52 недели)

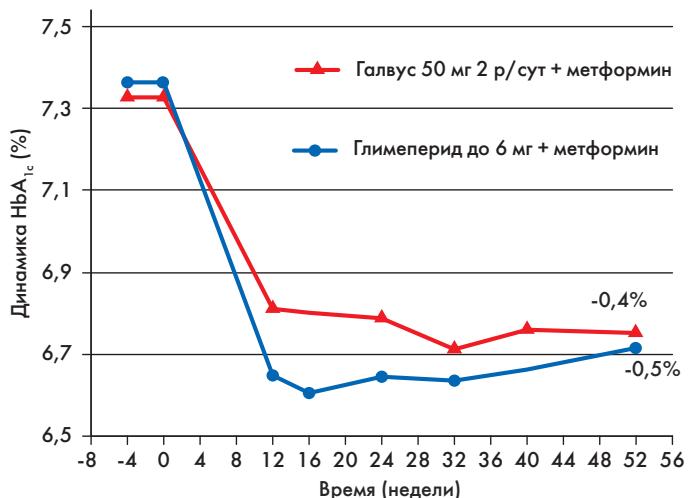


Рис. 4. Динамика гликированного гемоглобина через год [21]

препараты Галвус (вилдаглиптин) и Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин). Препараты Галвус и Галвус Мет хорошо изучены в международной клинической практике, так как исследования по их оценке начались более 6 лет назад.

Данные международных исследований доказали, что терапия препаратами Галвус и Галвус Мет является высокоэффективной и безопасной. Она обеспечивает достижение целей гликемического контроля без осложнений и побочных эффектов. Одним из основных преимуществ этих препаратов является возможность их применения в группах пожилых пациентов, пациентов с гипертензией, пациентов группы сердечно-сосудистого риска. Галвус можно комбинировать с любым сахароснижающим препаратом, в том числе и с инсулином [17].

Данные клинических исследований доказали возможность назначения препаратов Галвус и Галвус Мет на всех этапах терапии диабета, в том числе и на старте терапии после установления диагноза.

Так, в исследовании, проведенном Schweizer A. с соавт. [18], было установлено, что при старте медикаментозной терапии назначение препарата Галвус в сравнении с метформином обеспечивает достоверное, клинически значимое и дозозависимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1,1% при дозе 50 мг 2 раза в сутки. При этом частота желудочно-кишечных побочных явлений в группе терапии Галвус в сравнении с терапией метформином

оказалась значительно менее выраженной (рис. 3). Масса тела у пациентов обеих групп оставалась стабильной с тенденцией к снижению. Таким образом, Галвус явился альтернативой метформину при старте терапии диабета [18].

В исследовании Rosenstock J. с соавт. [19] было показано, что Галвус является и альтернативой тиазолидиндионам при старте терапии диабета. Галвус обеспечил аналогичное снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, как и росиглитазон, на 0,9%. При этом, через 24 недели, разница в динамике массы тела на терапии росиглитазоном и Галвус составила 2,8 кг с повышением веса в среднем на 1,6–1,7 кг в группе терапии росиглитазоном и снижением на 0,3–1,1 кг в группе терапии Галвус. Кроме того, терапия Галвус не связана с развитием отеков и остеопороза, и ее можно назначать пациентам из группы сердечно-сосудистого риска [17]. Таким образом, Галвус может являться альтернативой тиазолидиндионам при старте и продолжении терапии СД2.

Галвус Мет или Галвус в комбинации с метформином оказывает синергичное влияние на синтез и активность ГПП-1 [19], обеспечивает эффективный гликемический контроль без риска развития гипогликемий и повышения массы тела. Исследование по сравнению эффективности комбинированной терапии Галвус 50 мг 2 раза/сут + метформин 1500 мг/сут с терапией глимепиридом 6 мг в сутки + метформин 1500 мг/сут показало, что в течение года терапии гликемический контроль поддерживался одинаково в обеих группах терапии со средним снижением HbA<sub>1c</sub> на 0,7–0,8% (при исходном HbA<sub>1c</sub> – 7,3%) (рис. 4) [21]. Через 1 год терапии разница в динамике массы тела составила 2,8 кг. Частота гипогликемий в группе терапии Галвус + метформин оказалась минимальной, а тяжелых эпизодов не было зарегистрировано вообще [21]. Важно отметить, что при комбинированном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались гораздо реже, чем на фоне монотерапии метформином [18]. Таким образом, Галвус может являться альтернативой производным сульфонилмочевины в комбинации с метформином.

Важно отметить, что опубликованы данные о том, что метформин способствует увеличению уровня ГПП-1. Среди предполагаемых механизмов обсуждается роль бигуанидов в непосредственном усилении секреторной функции L-клеток кишечника, активации транскрипции/трансляции гена проглюкагона, снижении почечной экскреции ГПП-1, блокаде ДПП-4 [22].

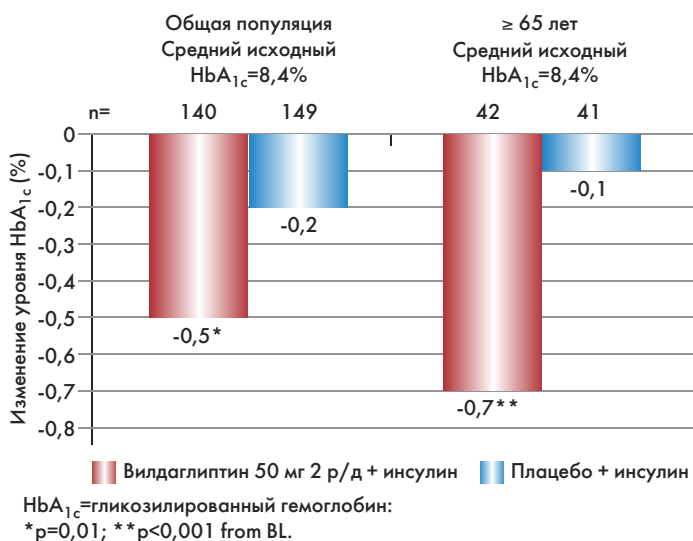


Рис. 5. Эффективность комбинированной терапии вилдаглиптином и инсулином [11]

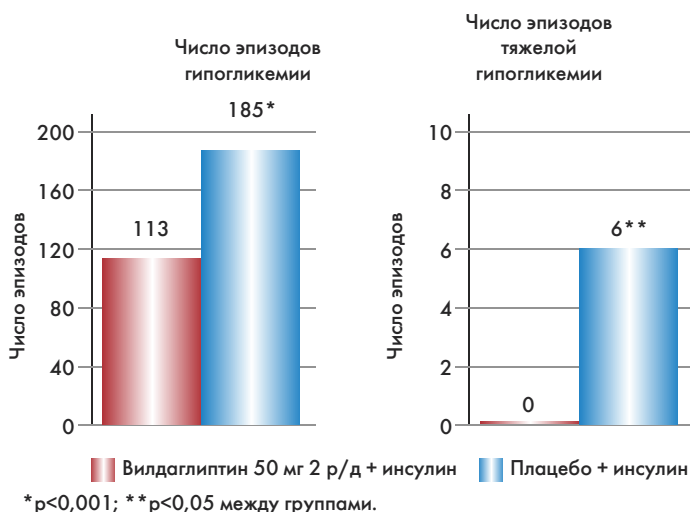


Рис. 6. Риск развития гипогликемии на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и инсулином [11]



Помимо этого, Fonseca V. и соавт. в одной из своих работ изучали эффективность добавления вилдаглиптина (50 мг в день) к инсулину (средняя суточная доза составляла 82 Ед) у больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (исходно уровень  $HbA_{1c}$  в среднем составлял 8,4%) в течение 24 недель [11]. На протяжении периода исследования режим инсулинотерапии у пациентов не менялся. К концу наблюдения значения уровня  $HbA_{1c}$  в основной группе снизились на 0,5%, в группе контроля (инсулин в сочетании с плацебо) — всего на 0,2%. Интересно отметить, что у больных в возрасте от 65 лет и старше комбинация инсулина с вилдаглиптином способствовала уменьшению уровня  $HbA_{1c}$  на 0,7%, в то время как в контрольной группе статистически значимой разницы по  $HbA_{1c}$  не отмечено (рис. 5).

Необходимо подчеркнуть, что эпизоды гипогликемии регистрировались существенно реже в основной группе, что, вероятно, обусловлено повышением чувствительности  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы к глюкозе (рис. 6) [11].

Одним из немаловажных преимуществ терапии Галвус является доказанная эффективность в плане снижения variability гликемии, достижения стабильных показателей глюкозы крови без резко выраженных колебаний, особенно в постпрандиальном периоде. Так, в исследование, проведенное Marfella et al. [23], было включено 38 пациентов с СД2, которые получали комбинированную терапию Галвус + метформин или ситаглиптин + метформин. Данные гликемического контроля оценивались через 3 месяца терапии, в том числе изучались результаты и непрерывного мониторинга гликемии в течение 72 часов, который проводили исходно и через 3 месяца. Результаты исследования показали, что гликемический контроль улучшился в обеих группах терапии со снижением  $HbA_{1c}$  в среднем на 0,9%. Основные отличия были получены в показателях variability гликемии на основании параметра «средняя амплитуда перепадов гликемии» (САПГ), которая характеризует variability гликемии в течение суток. Исходно САПГ составляла около 3,5 ммоль/л в обеих группах терапии. Через 3 месяца лечения в группе терапии Галвус САПГ снизилась достоверно и клинически значимо на 2,2 ммоль/л. Данное исследование подтвердило некоторое преимущество терапии Галвус. Авторы исследования выявили более выраженную активность ГПП-1 на фоне терапии Галвус, а также более выраженное подавление уровня постпрандиального глюкагона [23]. Данные результаты подтверждают способность препарата Галвус улучшать variability гликемии, что имеет ряд преимуществ, поскольку снижает риск развития тяжелых сосудистых осложнений диабета, улучшает качество жизни пациентов, позволяет замедлить прогрессирование заболевания и его осложнений.

В настоящее время на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО изучается эффективность и безопасность комбинированной терапии ингибитора ДПП-4 препарата Галвус в сочетании с различными сахароснижающими препаратами у пациентов с неудовлетворительным контролем СД2. В задачи исследования входит повышение эффективности углеводного обмена у пациентов с СД2 путем раннего присоединения препарата Галвус к различной сахароснижающей терапии. В группу обследования включены 60 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 35 до 70 лет с СД2, получающие монотерапию метформином в дозе  $\geq 1500$  мг/сут или инсулин пролонгированного действия в дозе  $\geq 15$  Ед/сут в виде монотерапии, а также комбинацию метформина и инсулина пролонгированного действия.

Первые результаты исследования свидетельствуют, что препарат Галвус эффективно снижает уровень глюкозы крови как натощак, так и через 2 часа после еды, не вызывает повышения массы тела и развития гипогликемий. Кроме того, наши данные показывают, что терапия препаратом Галвус обеспечи-

вает достоверное и клинически значимое снижение variability гликемии в течение суток. Этот аспект является особенно важным в плане предотвращения развития наиболее тяжелых макрососудистых осложнений диабета.

Вышесказанное может быть проиллюстрировано конкретным клиническим примером пациента, участвовавшего в данном исследовании.

Пациентка П., 56 лет, 2 года назад при диспансерном обследовании выявлена гипергликемия 13,2 ммоль/л (по плазме). При дальнейшем обследовании верифицирован диагноз: впервые выявленный сахарный диабет 2 типа в стадии субкомпенсации. Поздние осложнения диабета не выявлены. С начала заболевания получала метформин в дозе 2550 мг в сутки (850 мг 3 р/сут), соблюдала гипокалорийную диету. При обследовании выявлено наличие ожирения II степени (рост — 165 см, вес — 102,5 кг, ИМТ — 36 кг/м<sup>2</sup>), нарушение липидного обмена (общий холестерин — 7,2 ммоль/л (норма — 3,4-5,2), триглицериды — 2,8 ммоль/л (норма — 0,5-2,0), ЛПВП — 2,13 ммоль/л (норма — 1,0-2,1), ЛПНП — 4,88 ммоль/л (норма — 1,5-3,5), показатель гликированного гемоглобина составил 9,3%, отмечалась инсулинорезистентность, определенная при помощи расчетной математической модели НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment). Пациентка регулярно проводит самоконтроль и соблюдает рекомендованный план питания на 1300 ккал/сут., а также уровень физических нагрузок (ежедневные пешие прогулки не менее 60 минут). Для более детального изучения variability гликемии в течение суток и оценки проводимой сахароснижающей терапии пациентке П. было назначено непрерывное мониторирование глюкозы — Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Данный метод позволяет идентифицировать помимо гликемии натощак, еще и периоды постпрандиальной гипергликемии, а также эпизоды скрытой гипогликемии. Результаты CGMS в течение 5 дней с момента взятия под наблюдения показали, что минимальный уровень глюкозы крови составил 3,6 ммоль/л, а максимальный уровень — 18,5 ммоль/л. Около 69% всего времени пациентка находилась в состоянии гипергликемии, 31% — в состоянии нормогликемии, гипогликемий зафиксировано не было. Средний уровень глюкозы крови составил 8,8 ммоль/л. Показатель гликемии после завтрака составил 6-15,6 ммоль/л, после обеда — 5,2-18,5 ммоль/л, после ужина — 7,0-13,9 ммоль/л. Все показатели углеводного обмена не соответствовали целевым значениям (рис. 7, 8).

После полного обследования было рекомендовано соблюдать индивидуальный план питания на 1300 ккал/сут., режим физической активности, дополнительно к метформину в дозе 2550 мг в сутки назначен Галвус в суточной дозе 100 мг (прием 2 раза в день по 50 мг). Важно отметить: после коррекции об-

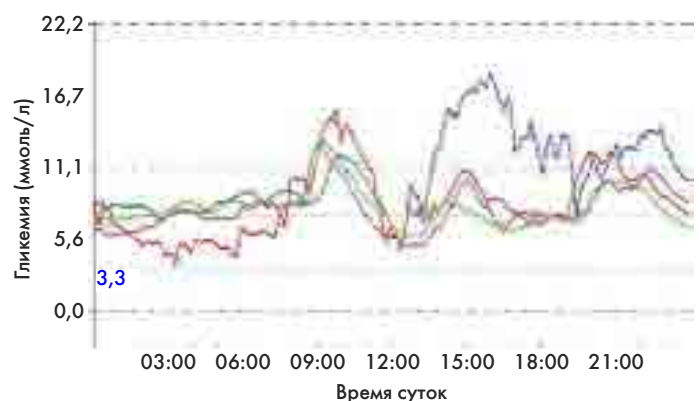


Рис. 7. Графическое изображение непрерывного мониторинга гликемии пациентки П. (исходно)

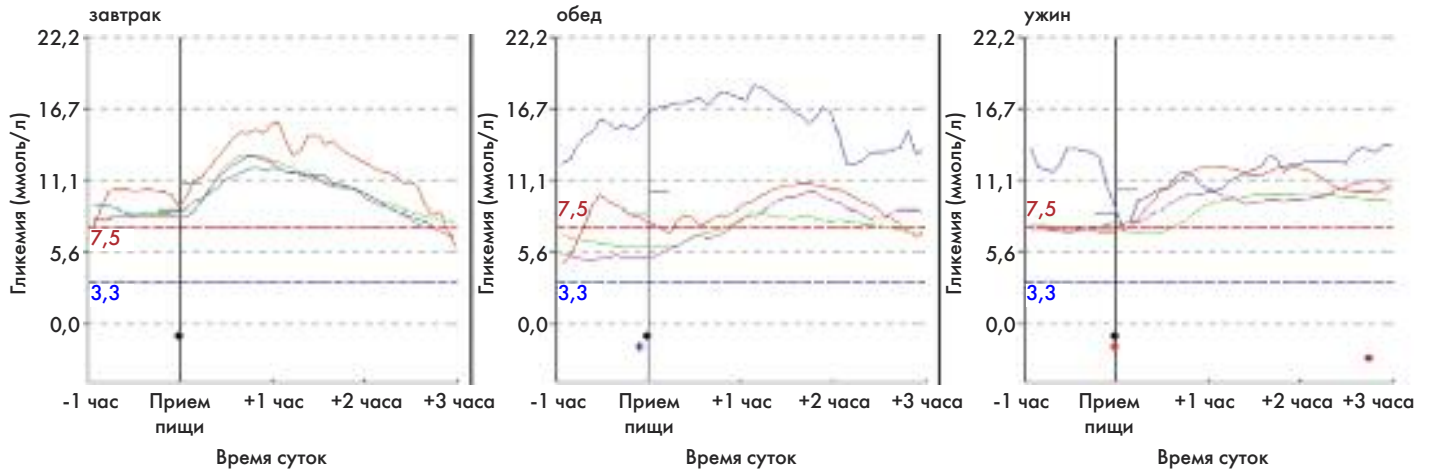


Рис. 8. Графическое изображение непрерывного мониторинга гликемии пациентки П. натошак и постприандально (исходно)

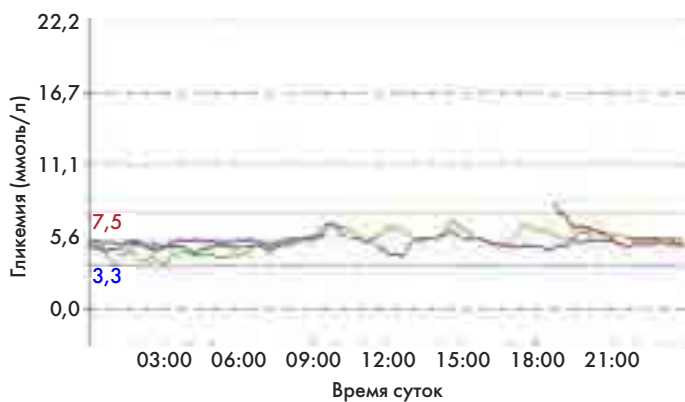


Рис. 9. Графическое изображение непрерывного мониторинга гликемии пациентки П. через 12 недель терапии

раза жизни зарегистрировано снижение массы тела на 12 кг и уменьшение окружности талии на 9,0 см за 4 месяца (а это, как известно, положительно влияет как на течение самого сахарного диабета 2 типа, так и на развитие и/или прогресси-

рование связанных с ним осложнений). По лабораторным данным отмечено улучшение показателей углеводного обмена, показатель гликированного гемоглобина на фоне комбинированной терапии составил 5,4%, также отмечена положительная динамика со стороны липидного обмена (общий холестерин – 5,1 ммоль/л (норма – 3,4-5,2), триглицериды – 2,1 ммоль/л (норма – 0,5-2,0), ЛПВП – 2,3 ммоль/л (норма – 1,0-2,1), ЛПНП – 3,1 ммоль/л (норма – 1,5-3,5). Помимо этого, зафиксировано снижение инсулинорезистентности.

Подтверждением улучшения метаболических процессов также служили данные суточного мониторинга гликемии на фоне терапии метформинотом и Галвусом. Максимальное значение глюкозы крови на протяжении 4-х дней исследования составило 8,3 ммоль/л, минимальное – 3,3 ммоль/л. В состоянии гипергликемии пациентка находилась 1% времени, в состоянии нормогликемии – 99%, эпизодов гипогликемии не зафиксировано, что еще раз подтверждает безопасность применения препарата Галвус. Средний уровень глюкозы крови составил 5,2 ммоль/л. Показатель гликемии после завтрака составил 4,2-6,7 ммоль/л, после обеда – 4,1-6,4 ммоль/л, после ужина – 4,7-6,6 ммоль/л (рис. 9, 10).

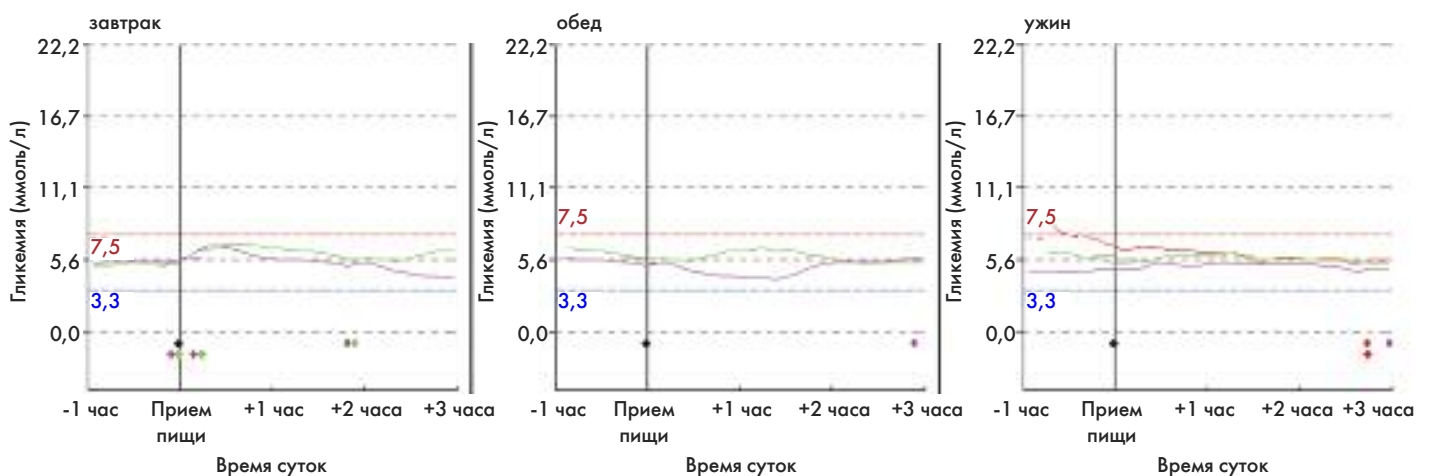


Рис. 10. Графическое изображение непрерывного мониторинга гликемии пациентки П. натошак и постприандально через 12 недель терапии

Литература

1. Kannel W.B., Mc Gee D.L. Diabetes and cardiovascular diseases: the Framingham Study // JAMA. – 1979. – 241. – P. 2035–2038.
2. Laakso L., Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes // Diabetes Rev. – 1997. – 5. – P. 294–315.
3. Eastman R.C., Javitt J.C., Herman W.H., Dasbach E.J., Zbrozek A.S., Dong F., Manninen D., Gardfield S.A., Copley-Merriman C., Maier W., Eastman J.F., Kotsanos J., Cowie C.C., Harris M. Model of complications of NIDDM 1: Model constructions and assumptions // Diabetes Care. – 1997. – 20. – P. 725–734.
4. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V.H., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2003. – 348. – P. 383–393.
5. DCCT Research Group: The relationship of a glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. – 1995. – 44. – P. 968–983.
6. Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes // Diabetes Care. – 1995. – 18. – P. 258–268.
7. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. – 2000. – 321. – P. 405–412.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – 414. – P. 813–820.
9. Brownlee M. Banting lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – 54. – P. 1615–1625.
10. Bonora E., Calcaterra F., Lombardi S., Bonfante N., Formentini G., Bonadonna R.C., Muggeo M. Plasma Glucose Levels Throughout the Day and HbA<sub>1c</sub> Interrelationships in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 2023–2029.
11. 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). – P. A111.
12. Derr R., Garrett E., Stacy G.A., Saudek C.D. Is HbA<sub>1c</sub> affected by Glycemic Instability? // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2728–2733.
13. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 881–885.
14. Funatsu H., Yamashita H., Ohashi Y. Effect of rapid glycaemic control on progression of diabetic retinopathy // Jpn. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 36. – № 3. – P. 356–367.
15. Boland E., Monsod T., Delucia M., Bonfante N., Formentini G., Bonadonna R.C., Muggeo M. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1858–1862.
16. Bode B., Schwartz S., Stubbs H. et al. Glycemic Characteristics in Continuously Monitored Patients with type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 26. – № 10. – P. 2361–2366.
17. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care. – 1998. – P. 1414–1431.
18. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E. and Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA<sub>1c</sub> over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes // Diabet. Med. – 2007. – 24. – P. 955–961.
19. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S., Mills D., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // Diabetes Care. – 2007. – 30. – P. 217–23.
20. Halimi S., Schweizer A., Minic B., Foley J., Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet // Vascular. Health. and Risk Management. – 2008. – 4(3). – P. 481–492.
21. Ferrannini E et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2009. – 11. – P. 157–166.
22. Ahrem B., Foley J. Improved Meal-Related -Cell Function and Insulin Sensitivity by the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Over 1 Year // Diabetes Care. – 2005. – 28. – P. 1936–1940.
23. Marfella R., Barbieri M., Grella R., Rizzo M.R., Nicoletti G.F., Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily versus sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // J. Diabetes Complications. – 2010. – Mar-Apr; 24(2). – P. 79–83.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Карпова Екатерина Владимировна

аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: karpova-doc@mail.ru