

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУНАРОДНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EASYDIA. ВЛИЯНИЕ ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ДИАБЕТОНА МВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Н.П. Трубицына*, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов, производные сульфонилмочевины (в частности, гликлазид МВ) по-прежнему занимают важное место в алгоритмах лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Крупное наблюдательное международное исследование EASYDia по оценке эффективности гликлазида МВ 60 мг в условиях реальной повседневной клинической практики у лиц с длительным течением СД2, получающих стандартную сахароснижающую терапию, показало, что тактика поэтапной интенсификации терапии, основанная на применении гликлазида МВ 60 мг, позволяет достигать и поддерживать целевые значения гликемии, обеспечивая хорошую переносимость даже в максимальных дозах при низком риске гипогликемий и отсутствии прибавки массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликлазид МВ; гликемический контроль; переносимость; реальная повседневная практика

REVIEW OF THE RESULTS OF THE EASYDIA INTERNATIONAL OBSERVATIONAL STUDY. THE EFFECT OF DOSE TITRATION OF DIABETON MR ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

© Natalia P. Trubitsyna*, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Although the number of antihyperglycemic agents has expanded significantly, sulfonylureas (in particular gliclazide MR) remain an important option in the treatment algorithms of type 2 diabetes mellitus (DM2). A large observational international study EASYDia in real clinical practice, assessing effectiveness of gliclazide MR 60 mg in patients with long-term DM2 on standard glucose-lowering therapy, showed that step-by-step intensification of therapy with gliclazide MR 60mg allows to achieve and maintain the target values of glycemia, with good tolerability even in maximum doses, low risk of hypoglycemia and no weight gain.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; gliclazide MR; glycemic control; tolerability; real-world practice

Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [1–3] продемонстрировало, что постепенное увеличение дозы гликлазида с модифицированным высвобождением (МВ) в составе режима интенсивного лечения обеспечивает стойкий контроль гликемии, приводящий к долгосрочному прогнозу в уменьшении частоты комбинированной микро- и макрососудистой конечной точки. Это исследование убедительно доказало, что выбор наиболее безопасных режимов терапии с меньшим риском гипогликемий имеет определяющее значение для предупреждения сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2 типа (СД2). Несмотря на появление новых классов сахароснижающих препаратов, производные сульфонилмочевины (ПСМ) и, в частности, гликлазид МВ (Диабетон МВ®) занимают важное место в лечении СД2, благодаря хорошей изученности и серьезной доказательной базе, накопленному клиническому опыту и рекомендациям экспертов, небольшой стоимости и доступности для системы здравоохранения [4–12].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛИКЛАЗИДА МВ

Механизмы действия сахароснижающих препаратов различны, но в целом направлены на устранение

основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии при СД2: нарушения секреции инсулина поджелудочной железой, периферической инсулинорезистентности и избыточной продукции глюкозы печенью. Гликлазид МВ (Диабетон МВ®) – препарат ПСМ II поколения – обладает рядом положительных качеств, которые обеспечивают оптимальную переносимость препарата [2]. Обратимость связывания гликлазида МВ с рецептором, восстановление физиологической секреции инсулина, образование неактивных метаболитов способствуют меньшему риску развития гипогликемий. Оптимальная переносимость и безопасность гликлазида МВ подтверждены данными многих клинических исследований [4–12]. Гликлазид МВ, молекула которого не содержит бензамидной группы, имеющей сродство к сердечной мышце и сосудам, проявляет в 16 000 раз большую селективность к рецепторам сульфомочевины (SUR1), практически не оказывая влияния на миокард [13]. Селективно взаимодействуя с рецептором β-клеток, гликлазид, в отличие от глибенкламида, не нарушает процессы так называемого ишемического preconditionирования, т. е. адаптацию миокарда к ишемии. За счет нейтрализации свободных радикалов препарат способен защищать β-клетки поджелудочной железы от апоптоза [14].



Фармакологическая форма гликлазида МВ с использованием гидрофильного матрикса (гипромелоза) обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества с максимальной концентрацией препарата в дневное время и постепенным ее снижением ночью, что соответствует суточному профилю гликемии и является дополнительным фактором снижения риска гипогликемий.

С целью улучшения приверженности лечению гликлазид МВ 60 мг рекомендован для приема 1 раз в сутки, выпускается в делимых таблетках, что обеспечивает удобство подбора дозы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям, проводимым в условиях реальной клинической практики, которые призваны дополнять и подтверждать выводы, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований. В этом отношении крайне интересны результаты наблюдательных программ, которые позволяют оценить эффективность сахароснижающих препаратов в повседневной клинической практике, при стандартном объеме обследования, а также экономические затраты на ведение пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ DIAMOND

Одним из таких исследований препаратов группы ПСМ была наблюдательная программа DIAMOND (DIAMicrON MR in Daily practice), которая стала попыткой воспроизведения дизайна исследования ADVANCE в условиях повседневной клинической практики.

Основной целью программы было изучение эффективности терапии гликлазидом МВ в монотерапии и/или комбинации у пациентов с ранее неудовлетворительным контролем СД2, а также безопасность стратегии увеличения дозы Диабетона МВ до максимальной (120 мг/сут) [15, 16]. Исследование проводилось в Российской Федерации, в нем участвовало 12 центров из разных регионов. В программу были включены 394 пациента с СД2 в возрасте старше 35 лет с любой длительностью СД. Средний возраст составил $59,0 \pm 9,2$ лет, средний показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при включении был $8,4 \pm 0,9\%$, концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН) – $9,0 \pm 1,9$ ммоль/л. В зависимости от наличия и вида предшествующей терапии все пациенты на этапе включения были распределены на две группы: группа монотерапии – препарат назначался в начальной дозе 30 мг 1р/сут при исходном $HbA_{1c} < 8,5\%$ или 60 мг 1 р/сут при $HbA_{1c} > 8,5\%$; группа на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) – допускалась комбинация с ранее принимаемым препаратом, если это не был препарат ПСМ, или отмена предшествующей терапии и перевод на гликлазид МВ в дозе 30 или 60 мг соответственно значению концентрации HbA_{1c} . При приеме препарата ПСМ предшествующая терапия отменялась, и назначался гликлазид МВ в рамках актуальных клинических рекомендаций в эквивалентной ранее принимаемому препарату дозе.

Критерии оценки эффективности терапии были следующими: а) содержание HbA_{1c} через 4 и 6 мес терапии; б) концентрация ГПН в течение всего периода наблюдения; в) количество пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$ и $< 6,5\%$ через 4 и 6 мес терапии; г) уровень и динамика альбуминурии (АУ) через 6 мес терапии; д) динамика массы тела.

Критерием оценки безопасности терапии было количество эпизодов гипогликемий.

Через 6 мес терапии отмечалось статистически значимое снижение концентрации ГПН в среднем на 3,1 ммоль/л (исходно $9,1 \pm 1,8$ ммоль/л, $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л в конце исследования), концентрации HbA_{1c} в среднем на 1,7% (исходно $8,4 \pm 0,9\%$, $6,7 \pm 0,7\%$ – в конце исследования). Уровень АУ также статистически значимо снизился с 59 ± 115 мг/сут при включении до 43 ± 92 мг/сут через 6 мес терапии. При оценке динамики массы тела было отмечено статистически значимое ее снижение на $1,9 \pm 4,0$ кг (исходно $85,4 \pm 14,5$ кг, $83,5 \pm 13,5$ в конце исследования). Частота гипогликемий составила 2,28% от всей исследуемой когорты. Случаев тяжелой гипогликемии за весь период наблюдения зафиксировано не было.

Результаты наблюдательной программы DIAMOND показали, что терапия гликлазидом МВ позволяет эффективно достигать целевых параметров контроля СД2 без увеличения риска гипогликемий и повышения массы тела на фоне улучшения контроля гликемии.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ОТКРЫТОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ EASYDIA

Следующим, уже более масштабным проектом по оценке эффективности и переносимости гликлазида МВ в реальной повседневной клинической практике в большой популяции пациентов с неконтролируемым СД2 стало исследование EASYDia (Observational Study to analyze titration of Diamicron MR 60 mg).

Цель исследования была аналогичной программе DIAMOND: проанализировать схему титрации дозы гликлазида МВ в повседневной клинической практике для достижения эффективного контроля гликемии у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии на фоне предшествующей терапии, а также влияние титрации дозы на эффективность терапии.

Критериями включения были: возраст ≥ 35 лет, СД2 любой длительности, $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, отсутствие сахароснижающей терапии или применение сахароснижающих препаратов без инсулина. Всего в исследование EASYDia было включено 7170 пациентов из 8 стран (Армения, Грузия, Ливан, Малайзия, Россия, Словения, Турция и Швейцария).

Протокол предусматривал 5 визитов пациента к врачу, общую длительность наблюдения 6 мес. На первом визите пациентам, включенным в исследование, назначался гликлазид МВ в дозе от 30 до 120 мг 1 раз в сутки либо в качестве монотерапии, либо в дополнение к предыдущей терапии или в качестве замены предшествующей терапии на гликлазид МВ [17]. На последующих визитах (с интервалом в 1 мес) проводилась титрация дозы исследуемого препарата в зависимости от показателей гликемии, оценивались нежелательные явления. Целевые уровни HbA_{1c} были индивидуальными. Титрация доз

Таблица 1. Исходные данные пациентов, включенных в исследование EASYDia

Когорта EASYDia	n=7170
Мужчины, n (%)	2949 (41,5)
Женщины, n (%)	4158 (56,5)
Возраст, годы*	58,9±10,6
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л*	10,2±2,8
HbA _{1c} , %*	8,8±1,3

Примечания: * среднее±стандартное отклонение. Пол для 63 (0,88%) участников не был указан. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

ПССП проводилась врачом, если гликемический контроль оставался неудовлетворительным; на последнем визите оценивалась эффективность проводимой сахароснижающей терапии. Разрешалось добавлять другой сахароснижающий препарат, если гликемический контроль оставался неудовлетворительным на фоне приема гликлазида МВ 120 мг 1 р/сут.

Поскольку основной целью проекта была оценка применения препарата в условиях реальной клинической практики, протокол имел простой дизайн и не предусматривал проведения дополнительных обследований и специальных процедур, выходящих за рамки стандартных действий врача-эндокринолога. Регистрировались возраст, пол, рост, масса тела, ИМТ, длительность СД, показатели гликемии, сахароснижающая терапия на момент включения и в ходе наблюдения, нежелательные явления, сопутствующая терапия, наличие осложнений и сопутствующая патология. При ретроспективном субанализе была проведена оценка эффективности лечения в соответствии с распределением на подгруппы в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} (>7,0–≤8,0%; >8,0–≤9,0%; >9,0–≤10,0%; >10,0%), ИМТ (18,5–<25,0; 25,0–<30,0; ≥30,0 кг/м²) и получаемой сахароснижающей терапии. В индивидуальных регистрационных картах (ИРК) фиксировались тяжелые эпизоды гипогликемий.

Исходные данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Большинство участников перед включением в исследование не получали сахароснижающей терапии или получали монотерапию метформином; небольшая когорта пациентов получала двойную терапию в виде комбинации метформина с ПСМ или ингибитором дипептидилпептидазы 4-го типа (идППП-4).

Данные для подгрупп, разделенных по уровню HbA_{1c} и ИМТ, приводятся в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EASYDIA

Исследование EASYDia показало, что постепенное увеличение дозы Диабетона МВ сопровождалось улучшением гликемического контроля во всей когорте пациентов. Средний уровень ГПН через 3 и через 6 мес составил 7,1 (±1,7) и 6,8 (±1,6) ммоль/л соответственно, а за весь период наблюдения этот показатель снизился на 3,4 (±2,8) ммоль/л, $p < 0,001$. Средний уровень HbA_{1c} через 3 мес составил 7,3 (±2,5)%, через 6 мес – 6,9 (±0,8)%. Таким образом, за весь период исследования абсолютное снижение уровня HbA_{1c} составило 1,82 (±1,25) %,

Таблица 2. Стратификация по группам в зависимости от индекса массы тела и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) исходно

Исходный индекс массы тела, кг/м ²	
18,5–<25,0	838 (11,9)
25,0–<30,0	3029 (42,9)
≥30,0	3191 (45,2)
Исходный HbA _{1c} , %	
>7,0–≤8,0	1765 (17,4)
>8,0–≤9,0	2074 (47,1)
>9,0–≤10,0	809 (18,4)
>10,0	758 (17,2)

Примечания: Данные приводятся в виде n (%)

$p < 0,01$. Наиболее выраженное снижение HbA_{1c} наблюдалось в группе с исходно наибольшими значениями концентрации HbA_{1c} (>10,0%), а наименьшее – в группе исходно наименьшими >7,0–≤8,0%. Следует отметить, что через 6 мес наблюдения почти у половины пациентов в группе с исходным HbA_{1c} ≥10,0% были достигнуты значения HbA_{1c} ≤7,0%.

При анализе изменения концентрации HbA_{1c} в зависимости от исходного ИМТ при включении в исследование следует отметить, что в каждой из подгрупп по ИМТ отмечалось устойчивое и достоверное снижение HbA_{1c} на 1,80% ($p < 0,001$) через 6 мес лечения.

При оценке с учетом получаемой сахароснижающей терапии перед включением в исследование, среди тех, кто перешел на Диабетон МВ с другого ПСМ или идППП-4, отмечалось достоверное снижение уровня HbA_{1c} при лечении Диабетом МВ во всех четырех подгруппах ($p < 0,001$). Через 3 мес почти у половины участников с впервые выявленным СД2, которые не получали ранее лечения или были на монотерапии метформином исходно, при добавлении к терапии Диабетона МВ было достигнуто значение HbA_{1c} ≤7,0%.

На момент завершения исследования через 6 мес наблюдения отмечалось снижение массы тела во всей когорте на 1,3 (±4,6) кг от исходного значения. Следует отметить, что в двух подгруппах с наибольшими исходными значениями ИМТ (25,0–≤30,0 и ≥30,0 кг/м²) было зарегистрировано статистически достоверное снижение массы тела через 6 мес ($p < 0,001$).

Всего у четырех участников исследования EASYDia (0,06%) было зарегистрировано 5 тяжелых эпизодов гипогликемий.

Результаты исследования EASYDia показали, что назначение Диабетона МВ 60 мг как в монотерапии, так и в комбинации, а также своевременная титрация дозы до максимальной позволяет достичь целевых значений гликемии у большинства пациентов, у которых ранее наблюдался неудовлетворительный контроль гликемии на предшествующей сахароснижающей терапии. Эти результаты были сопоставимы с результатами программы DIAMOND.

За последние 5 лет наблюдается неуклонный рост числа публикаций по проблемам сердечно-сосудистой и почечной безопасности, а также по эффективности новых сахароснижающих препаратов в крупных когортах пациентов с СД2, у большинства из которых имелось уста-

новленное сердечно-сосудистое заболевание [18–28]. Несмотря на впечатляющие результаты этих масштабных исследований, ПСМ, в частности гликлазид МВ, остаются важной составляющей в схеме лечения СД2.

Влияние терапии гликлазидом МВ на ИМТ

Часто полагают, что для ПСМ как класса препаратов характерна прибавка массы тела, тогда как, например, иДПП-4 считаются нейтральными в отношении массы тела. Нежелательное воздействие ПСМ на массу тела часто имеет решающее значение при назначении лечения, поскольку повышение массы тела может приводить к снижению приверженности к лечению и, таким образом, усугубить нарушения гликемического контроля. Данные субанализа исследования EASYDia показали, что снижение HbA_{1c} было зарегистрировано независимо от ИМТ. Как это характерно для многих сахароснижающих препаратов, у лиц с наибольшими исходными значениями концентрации HbA_{1c} и ИМТ отмечалось наибольшее снижение HbA_{1c} и уменьшение массы тела, причем обратная ситуация наблюдалась у лиц с наименьшими исходными значениями HbA_{1c} и нормальным ИМТ. В подгруппе с исходными значениями ИМТ от 25,0 до <30,0 кг/м² отмечалось снижение средней массы тела на 0,88 кг за 6 мес, тогда как в подгруппе с исходными ИМТ 30,0 кг/м² и выше оно составило 2,2 кг за тот же временной промежуток. В подтверждение этих результатов, в исследовании ADVANCE было отмечено в целом отсутствие увеличения массы тела за период наблюдения с медианой 5 лет в группе с интенсивным лечением Диабетом МВ, несмотря на улучшение гликемического контроля [1]. Более того, в исследовании ADVANCE при анализе подгрупп интенсивного контроля оказалось, что повышение веса наблюдалось только у пациентов, получавших гликлазид МВ в комбинации с глитазонами или инсулином, а у пациентов, получающих гликлазид МВ в комбинации с метформином, вес снижался в среднем на 2 кг, как и в группе стандартного контроля. Кроме того, в исследовании STEADFAST (the Study Evaluating vildagliptin compared to gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan) на фоне лечения гликлазидом МВ сообщалось об улучшении гликемического контроля одновременно с небольшим снижением массы тела (-1,1±0,2 кг) [29]. Соответственно, настоящие результаты подтверждают данные других исследований, поскольку демонстрируют, что постепенное повышение дозы гликлазида МВ приводит к улучшению гликемического контроля с потенциально благоприятным воздействием на массу тела у лиц с исходно повышенным ИМТ.

Частота гипогликемий на терапии гликлазидом МВ

Важной проблемой, связанной с лечением ПСМ, остается риск гипогликемии. Это одно из основных препятствий на пути приверженности к лечению и, соответственно, – достижению целевых значений гликемии. Тяжелые эпизоды гипогликемии регистрировались всего в 5 случаях у 4 участников (0,06%) в исследовании EASYDia. Высокая эффективность гликлазида МВ в достижении целевых показателей углеводного обмена в сочетании с низким риском гипогликемий доказана во многих клинических исследованиях. Ретроспективные когортные исследования по сравнению гликлази-

да МВ с другими ПСМ ($p < 0,001$ в сравнении с глибенкламидом) [30], а также более раннее наблюдательное исследование, проведенное у лиц, получавших терапию гликлазидом МВ или другими ПСМ и голодавшими в период Рамадана [31–33], еще раз подтверждают низкий риск гипогликемий при приеме гликлазида МВ. При метаанализе трех рандомизированных исследований была получена сопоставимая частота гипогликемий у лиц, применявших гликлазид МВ, и тех, кто получал препараты иДПП-4 на фоне поста Рамадан [34]. Полученные данные по безопасности Диабетом МВ, в том числе на терапии в субмаксимальных и максимальной дозах, согласуются с данными литературы. Низкая частота гипогликемий (2,28% пациентов) отмечалась в наблюдательной программе DIAMOND при значимом снижении уровня HbA_{1c} на 1,6% за 6 мес терапии. Результаты многоцентровых сравнительных исследований свидетельствуют о различии степени риска развития гипогликемии у разных ПСМ. Это зависит, прежде всего, от их избирательности и обратимости связывания с рецептором SUR1 на β -клетках поджелудочной железы [13]. Длительно действующие и образующие активные метаболиты препараты ПСМ (глибенкламид и глимепирид) повышают риск пролонгированной и тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых пациентов. Достоверно низким оказался риск гипогликемий на фоне применения глипизида и гликлазида, что обусловлено их способностью распадаться до неактивных метаболитов. Таким образом, Диабетом МВ доказал высокий профиль безопасности в сочетании с высокой сахароснижающей эффективностью и может позиционироваться в качестве препарата выбора среди класса ПСМ, особенно у пациентов с высоким риском развития гипогликемий, а также для достижения целевых параметров контроля СД2.

Именно персонализированный подбор терапии – это ключ к успешному контролю заболевания, поэтому пациентоориентированному подходу как стратегии успешного лечения уделяется особое внимание. Данный подход означает, что стратегия лечения должна обсуждаться с пациентом, учитывать особенности как пациента, так и назначаемого лекарственного средства.

Всемирная организация здравоохранения препаратами второй линии после метформина рекомендует препараты СМ с низким риском гипогликемий, в частности гликлазид МВ [9]. В объединенном консенсусе Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) 2018 г., в котором на первый план при выборе сахароснижающего препарата выходят персонализированный подход, профилактика осложнений, улучшение качества жизни, а также цена сахароснижающей терапии, рекомендованы препараты СМ последних поколений, в том случае, когда доступность для системы здравоохранения и цена остаются ключевыми факторами в принятии решения [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование EASYDia в условиях реальной повседневной клинической практики показало, что тактика поэтапной интенсификации терапии, основанная на применении гликлазида МВ 60 мг, позволяет достигать и поддерживать целевые значения гликемии, обе-

спечивая хорошую переносимость как в минимальных, так и максимальных дозах при низком риске гипогликемий и отсутствии прибавки массы тела. Полученные данные позволяют утверждать, что представленная схема титрации гликлазида МВ эффективна и безопасна для пациентов с СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии, не получающих инсулинотерапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Шестакова М.В. получала вознаграждение за лекции от фармацевтической группы Сервье, была координатором

в России международного, открытого, наблюдательного, нерандомизированного, несравнительного исследования в реальной повседневной клинической практике EASYDia, реализованного при поддержке фармацевтической группы Сервье, которая не оказывала влияния на конечные результаты исследования. Трубицына Н.П. выступала с постерным докладом на ежегодном конгрессе EASD в 2015 г. по результатам международного, открытого, наблюдательного, нерандомизированного, несравнительного исследования в реальной повседневной клинической практике EASYDia.

Участие авторов. Шестакова М.В. – концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Трубицына Н.П. – анализ результатов, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Advance Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2359–2365. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0199>
- Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):126–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.05.012>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Internal Clinical Guidelines Team. *Type 2 diabetes in adults* (Clinical Guideline Update NG28). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
- Gordon J, McEwan P, Evans M, et al. Managing glycaemia in older people with type 2 diabetes: a retrospective, primary care-based cohort study, with economic assessment of patient outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):644–653. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12867>
- Rutten GE, De Grauw WJ, Nijpels G, et al. [NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). (In Dutch).] *Huisarts Wet.* 2013;56(10):512–525.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364–1379. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update. *Can J Diabetes.* 2016;40(6):484–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.09.003>
- World Health Organization. *Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus.* Geneva: World Health Organization; 2018.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) and Diabetes Australia. *General practice management of type 2 diabetes 2016-2018.* East Melbourne, Vic: Royal Australian College of General Practitioners; 2016. 232 p.
- SEMDSA 2017 guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. *JEMDSA.* 2017;22 Suppl 1:S1–S196.
- Kalra S, Amir AH, Raza A, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(5):577–596. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171>
- Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer.* 2014;110(3):551–555. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.725>
- Ruiz M. Diamicon (gliclazide) MR: the secretagogue with clinical benefits beyond insulin secretion. *Medicographia.* 2013;35(1):81–89.
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // *Сахарный диабет.* – 2011. – Т.14. – №3 – С. 96–102. [Shestakova MV, Vikulova OK. The results of open observational trial DIAMOND. *Diabetes mellitus.* 2011;14(3):96–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6232>
- Leiter LA, Shestakova MV, Trubitsyna NP, et al. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;112:50–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.11.001>
- 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(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0331-8>
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–1326. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1094. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>
- Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care.* 2017;40(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0621>
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579–1588. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
- Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A. A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEADFAST study. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:319–326. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S64038>

30. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, et al. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39 Suppl 4:32–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.09.087>
31. Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi FA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000108. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2015-000108>
32. Ali S, Davies MJ, Brady EM, et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan. *Diabet Med*. 2016;33(10):1315–1329. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13080>
33. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1237–1242. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.578245>
34. Mbanya JC, Al-Sifri S, Abdel-Rahim A, Satman I. Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: a meta-analytical approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(2):226–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.030>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трубицына Наталья Петровна**, к.м.н., в.н.с. [**Natalia P. Trubitsyna**, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; eLibrary SPIN: 8816-8380; e-mail: trubicina@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Обзор результатов международного наблюдательного исследования EASYDia. Влияние титрации дозы Диабетона МВ на эффективность терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 2. — С. 159-164. doi: 10.14341/DM10185

TO CITE THIS ARTICLE:

Trubitsyna NP, Shestakova MV. Review of the results of the EASYDia international observational study. The effect of dose titration of Diabeton MV on the effectiveness of treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):159-164. doi: 10.14341/DM10185