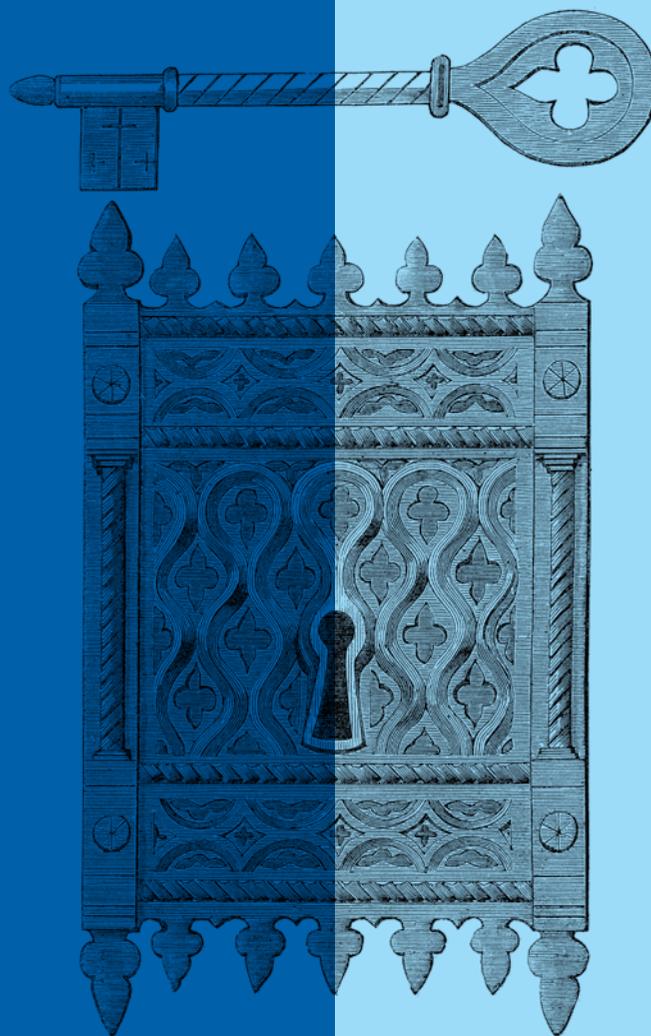


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **31** ТОМ 17
2021



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ №5

Влияние сахароснижающих препаратов на течение и исходы COVID-19

6

Преимущества использования фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона для ранней интенсификации терапии у больных сахарным диабетом 2 типа

18

Диагностика и ведение патологии щитовидной железы у пациенток, планирующих беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиреабилитационными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность коры надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреабилитационными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1.6-1.8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0.9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени - на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреабилитационными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Побочное действие.** При правильном применении левотироксина натрия под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов
L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-300819,
L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-310119,
L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-051119,
L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-111119,
L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-111119.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 31.
Эндокринология

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 31.
Endocrinology

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 6

Клиническая практика

Л.А. ЖУКОВА, Н.С. АНДРЕЕВА, А.Е. СМИРНОВА
Применение фиксированной комбинации
инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике 14

Обзор

А.М. МКРТУМЯН, Я.А. БЕЛОЛИПЕЦКИЙ
Тандем алоглиптина и пиоглитазона – новый союз
в борьбе с сахарным диабетом 2 типа 18

И.В. МИСНИКОВА
Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина
и метформина, – эффективный контроль
гликемии и факторов риска сердечно-сосудистых событий
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 38

Лекции для врачей

Н.С. МАРТИРОСЯН, Н.А. ПЕТУНИНА
Дисфункция щитовидной железы
и вспомогательные репродуктивные технологии 44

Contents

People. Events. Dates

COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Practice

L.A. ZHUKOVA, N.S. ANDREYEVA, A.Ye. SMIRNOVA
The Use of the Fixed Combination of Insulin Glargine 100 U/ml
and Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
in the Real Clinical Practice

Review

A.M. MKRTUMYAN, Ya.A. BELOLIPETSKY
Tandem of Alogliptin and Pioglitazone
is a New Alliance in the Fight Against Diabetes Type 2

I.V. MISNIKOVA
Velmetia, the Fixed Combination of Sitagliptin
and Metformin – is the Effective Control
of Glycaemia and Risk Factors for Cardiovascular Events
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Clinical Lectures

N.S. MARTIROSIAN, N.A. PETUNINA
Thyroid Gland Dysfunction
and Assisted Reproductive Technologies

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ*

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

*Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%³

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019. 3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформин, производными сульфаниламочевина, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Реклама



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»
Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msdr.ru

RU-STE-00114_09.2021



COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В связи с пандемией COVID-19 перед медицинским сообществом встал ряд новых вопросов, в частности: каковы причины и факторы риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции? Необходимо ли и как изменять терапию уже существующего хронического заболевания? Есть ли ответы на эти вопросы в отношении пациентов с сахарным диабетом, узнаем у Инны Владимировны МИСНИКОВОЙ, врача-эндокринолога, д.м.н., профессора кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

❓ Пациенты с сахарным диабетом подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов при COVID-19

Сахарный диабет (СД) – серьезное, социально значимое заболевание, характеризующееся более высокими показателями смертности среди пациентов по сравнению с лицами с нормогликемией¹. Определенный вклад в смертность пациентов с СД вносят острые и хронические инфекционные заболевания. Хорошо известно, что хроническая гипергликемия способствует развитию и поддержанию инфекционного процесса. Риск пневмонии практически в три раза повышен у пациентов с СД 1 типа и на 58% – у пациентов с СД 2 типа².

Последние исследования показали, что новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), тяжелее протекает у пациентов с СД^{3, 4}, терапевтический ответ при лечении COVID-19 у них слабее⁵. Кроме того, COVID-19 предрасполагает к развитию гипергликемии⁶.

По данным анализа 72 314 случаев COVID-19, проведенного экспертами китайского центра по конт-

ролю и профилактике заболеваний, среди пациентов с СД смертность от COVID-19 была более высокая по сравнению с общей смертностью от этого заболевания – 7,3 и 2,3% соответственно⁷.

На основании результатов популяционного исследования, проведенного в Великобритании, включавшего все случаи COVID-19 в этой стране с 1 марта по 11 мая 2020 г., установлено повышение госпитальной смертности от COVID-19 в 3,5 раза у пациентов с СД 1 типа и в 2,2 раза у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета⁸. Различия в уровне госпитальной смертности среди пациентов с и без СД рассчитано с поправкой на возраст, пол, социальный статус, этническую принадлежность и регион проживания. При этом одна треть всех смертей от COVID-19 в стационаре приходилась на пациентов с СД.

Вместе с тем вопрос о повышении риска госпитализации и смерти у пациентов с СД 1 типа остается не до конца решенным. В некоторых исследованиях не было обнаружено увеличения риска госпитализаций в связи с COVID-19 у взрослых с СД 1 типа⁹.

¹ National Diabetes Audit – report 2: complications and mortality, 2017–2018. England, Wales, 2019.

² Carey I.M., Critchley J.A., DeWilde S. et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 3. P. 513–521.

³ Holman N., Knighton P., Kar P. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8. № 10. P. 823–833.

⁴ Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. № 5. P. 475–481.

⁵ Wang X., Liu Z., Li J. et al. Impacts of type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105. № 12. P. dgaa535.

⁶ Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // Nat. Rev. Endocrinol. 2021. Vol. 17. № 1. P. 11–30.

⁷ Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // JAMA. 2020. Vol. 323. № 13. P. 1239–1242.

⁸ Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8. № 10. P. 813–822.

⁹ Vangoitsenhoven R., Martens P.-J., van Nes F. et al. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 10. P. e118–e119.



В то же время повышенные риски неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с СД 2 типа не вызывают сомнения.

❓ Какие факторы ассоциированы с повышением смертности от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

Наличие СД повышает риск неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти, от новой коронавирусной инфекции.

Есть еще ряд факторов, которые увеличивают этот риск у пациентов с СД.

Гипергликемия ассоциирована с неблагоприятными клиническими исходами при COVID-19. В большом ретроспективном исследовании у пациентов с СД 2 типа с плохим гликемическим контролем (гликемия > 10 ммоль/л) была большая частота септического шока (4,7% и 0), острого респираторного синдрома (21,4 и 7,1%), острого повреждения почек (3,8 и 0,7%), острого повреждения сердца (9,9 и 1,4%) по сравнению с пациентами с СД с хорошим контролем гликемии (4–10 ммоль/л)¹⁰. В другом исследовании уровень глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л при поступлении в стационар был независимым предиктором повышения смертности от COVID-19 у пациентов без диабета в анамнезе¹¹.

Помимо гипергликемии у пациентов с СД 1 и 2 типов основными факторами, ассоциированными с увеличением риска смерти при COVID-19, являлись:

- мужской пол;
- пожилой возраст;
- почечная недостаточность;
- принадлежность к негроидной расе и азиатской этнической группе;
- низкий социально-экономический статус;
- инсульт и сердечная недостаточность в анамнезе.

❓ Каковы возможные патогенетические причины более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

В настоящее время рассматривается несколько механизмов, объясняющих более тяжелое течение COVID-19 при СД.

Нарушение иммунного ответа является частью патофизиологии СД, хроническая гипергликемия влияет на фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов и клеточный

иммунитет¹². Это снижает защиту от любой инфекции, включая инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. К тому же сочетание коронавирусной инфекции и СД вызывает сочетанное нарушение регуляции иммунного ответа, что приводит к более тяжелой патологии легких.

Пациенты с СД более предрасположены к *цитокиновому шторму* на фоне COVID-19, так как диабет вызывает провоспалительное состояние с повышенным цитокиновым ответом¹³. Сообщалось, что у лиц с СД, инфицированных COVID-19, уровни интерлейкина 6, С-реактивного белка, прокальцитонина, а также отношение нейтрофилов к лейкоцитам были значительно выше по сравнению с пациентами без диабета^{14, 15}.

Важным механизмом более тяжелого течения COVID-19 является *повышение вирусной нагрузки* у пациентов с СД из-за более эффективного проникновения вируса в клетки. SARS-CoV-2 попадает в клетки человека через S-гликопротеин, который находится на поверхности вируса, и для проникновения в клетку связывается с рецептором, которым для него является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). ACE2 экспрессируется в различных органах, включая легкие, почки, поджелудочную железу, кишечник и сердце. В респираторной системе ACE2 действует как ключевой регулятор для ангиотензиновой системы и способствует деградации ангиотензина 2 в ангиотензин 1–7. Когда активность ACE2 ингибируется, интактный ангиотензин 2 действует через рецептор ангиотензина 1 (AT1R) и рецептор ангиотензина 2 (AT2R), вызывая провоспалительные реакции и стимулируя секрецию альдостерона. Эти эффекты не только повышают артериальное давление и потенциально вызывают гипокалиемию, но и увеличивают проницаемость сосудов на местном уровне, увеличивая риск респираторного дистресс-синдрома. Напротив, ангиотензин 1–7 действует как противовоспалительный и антифибротический агент, который может быть благоприятным для выздоровления пациентов с COVID-19. Предполагается, что пациенты с СД имеют дисбаланс в активации этих путей с увеличением активации AT1R и AT2R. Это повышает риск острого поражения легких вследствие инфицирования вирусом¹⁶.

Сахарный диабет и ожирение, имеющиеся у многих пациентов с диабетом, оказывают негативное вли-

¹⁰ Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // Cell Metab. 2020. Vol. 31. № 6. P. 1068–1077.e3.

¹¹ Wang S., Ma P., Zhang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 10. P. 2102–2111.

¹² Jafar N., Edriss H., Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system // Am. J. Med. Sci. 2016. Vol. 351. № 2. P. 201–211.

¹³ Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 4. P. 303–310.

¹⁴ Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // Diabetes Metab. Res. Rev. 2020. P. e3319.

¹⁵ McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // Autoimmun. Rev. 2020. Vol. 19. № 6. P. 102537.

¹⁶ Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. P. 108132.



яние на функциональные возможности легких, что приводит к снижению объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких¹⁷. Кроме того, адипоциты и адипоцитоподобные клетки (легочные липофибробласты) играют роль в патогенном ответе на COVID-19. Это вызвано повышенной экспрессией ACE2, которые превращают адипоциты и липофибробласты в резервуары для вируса¹⁸.

Окислительный стресс в результате хронической гипергликемии является одним из основных факторов диабетического интерстициального повреждения легких, в основном вследствие микроангиопатии¹⁹. ACE2 обнаруживается в поджелудочной железе, поэтому проникновение коронавируса может привести к острой дисфункции β -клеток²⁰.

❓ Как сахароснижающие препараты могут повлиять на прогноз и течение COVID-19

В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах использования какого-то определенного класса сахароснижающих препаратов при развитии COVID-19.

При выборе сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД 2 типа и COVID-19 необходимо учитывать характер побочных эффектов, возможное влияние на патофизиологические механизмы COVID-19 и способность эффективного контроля гликемии. Это помогает оптимизировать подходы к терапии конкретного пациента с СД 2 типа и COVID-19.

Метформин за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы потенциально обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием, что может улучшить прогноз при развитии инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19. Предполагается, что у метформина могут быть некоторые противовоспалительные и антитромботические свойства^{21, 22}. Есть данные о снижении риска смерти от COVID-19 у пациентов, принимавших метформин²³. Нужно учитывать, что при возникновении COVID-19

возрастает риск развития дегидратации и гипоксии, что может спровоцировать лактацидоз на фоне приема метформина. Кроме того, может произойти снижение функции почек, что повышает риск развития лактацидоза, поэтому следует помнить о необходимости мониторинга функции почек у таких пациентов.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию ACE2. Следовательно, теоретически нет риска увеличения вирусной нагрузки при продолжении терапии этими препаратами при заболевании COVID-19. Однако с учетом потенциального риска развития гипогликемии на фоне приема ПСМ существуют определенные ограничения в плане их использования при развитии COVID-19. В первую очередь это касается ПСМ с высоким риском гипогликемий.

Существуют значительные отличия у разных препаратов из группы ПСМ в плане риска развития гипогликемий и воздействия на сердечно-сосудистую систему. Самый низкий риск развития гипогликемий среди ПСМ отмечен у гликлазида модифицированного высвобождения (МВ)²⁴. Это можно объяснить различиями в фармакологических профилях ПСМ, связанными с селективностью связывания с рецептором β -клетки и обратимостью действия, а также с путями выведения препарата из организма. Глибенкламид и глимепирид обладают пролонгированным действием и образуют активные метаболиты, что потенциально повышает риск тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых²⁵. У гликлазида риск развития тяжелой гипогликемии значительно меньше из-за метаболизма до неактивных метаболитов. Постепенное увеличение концентрации препарата с модифицированным высвобождением при терапии гликлазидом МВ способствует снижению риска гипогликемий по сравнению с резким увеличением концентрации препарата в плазме, наблюдаемым при применении глибенкламида и глимепирида. При этом риск гипогликемий существенно не различается у оригинального гликлазида МВ и препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) ситаглиптина. При достоверно большей

¹⁷ Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms // Circulation. 2020. Vol. 142. № 1. P. 4–6.

¹⁸ Kruglikov I.L., Scherer P.E. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections // Obesity (Silver Spring). 2020. Vol. 28. № 7. P. 1187–1190.

¹⁹ Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.-J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes // Aging Dis. 2017. Vol. 8. № 1. P. 7–16.

²⁰ Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // Acta Diabetol. 2010. Vol. 47. № 3. P. 193–199.

²¹ Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status // Circ. Res. 2016. Vol. 119. № 5. P. 652–665.

²² Xin G., Wei Z., Ji C. et al. Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 36222.

²³ Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // Obes. Med. 2020. ID 100290.

²⁴ Andersen S.E., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 82. № 5. P. 1291–1302.

²⁵ Colagiuri S., Matthews D., Leiter L.A. et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulphonylureas and newer oral antihyperglycemic agents // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 143. P. 1–14.



вероятности достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c < 7%) на фоне терапии оригинальным гликлазидом МВ по сравнению с применением ситаглиптина была отмечена низкая частота гипогликемий как в группе гликлазида МВ (4,7 случая на 1000 пациенто-лет), так и в группе ситаглиптина (2,6 случая на 1000 пациенто-лет)²⁶.

Особенно важно минимизировать риск гипогликемий у пациентов пожилого возраста, у которых снижение гликемии ниже нормы может привести к резкому ухудшению со стороны сердечно-сосудистой системы и снижению когнитивных функций. У пожилых пациентов терапия гликлазидом по сравнению с применением глибенкламида ассоциирована с меньшим риском тяжелых гипогликемий при сходном влиянии на гликемический контроль²⁷. Данные исследований по безопасности использования различных ПСМ у пациентов старшей возрастной группы легли в основу обновленных рекомендаций российских эндокринологов. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., пациентам старше 60 лет назначение глибенкламида не рекомендовано²⁸.

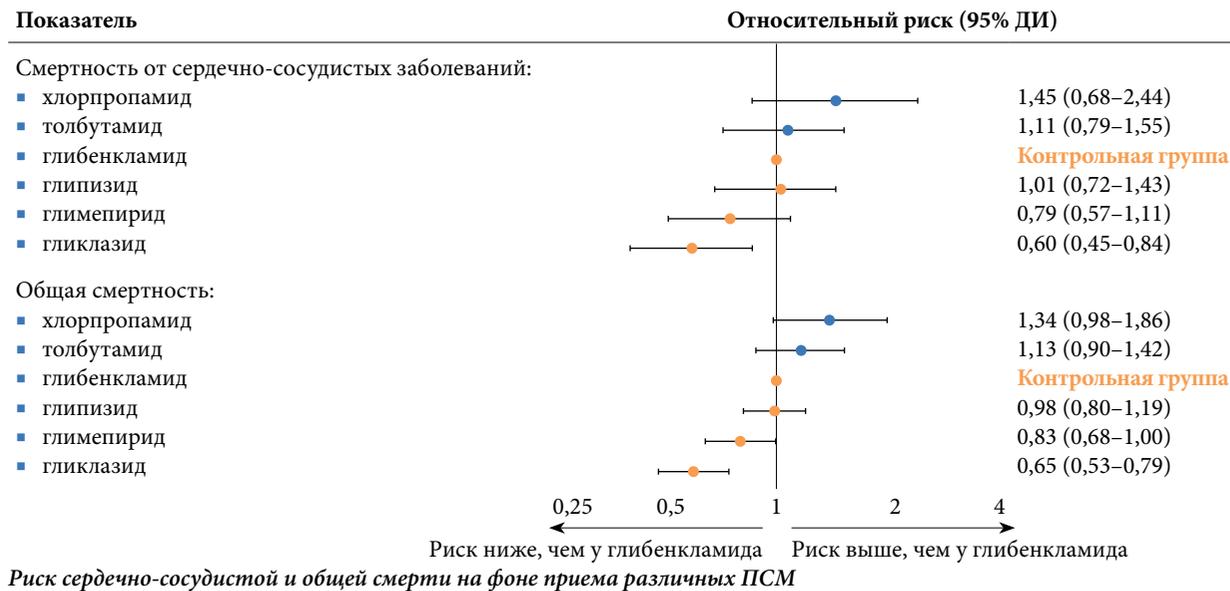
Кроме того, данные метаанализа подтвердили, что прием гликлазида МВ был связан со значительно более

низким риском сердечно-сосудистой смертности (относительный риск (ОР) 0,60 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,45–0,84) и смертности от всех причин (ОР 0,65 (95% ДИ (0,53–0,79))) по сравнению с использованием глибенкламида и других ПСМ (рисунок)²⁹.

Эти различия в безопасности препаратов особенно важно учитывать при заболевании COVID-19 пациентов с СД 2 типа.

Следует учитывать и способность гликлазида МВ эффективно снижать гипергликемию. По результатам анализа базы данных Великобритании и Германии, у 1986 больных СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c 8,5% сахароснижающий эффект гликлазида МВ был более выраженным, чем у ситаглиптина²⁶. Этот факт также может быть серьезным аргументом в пользу использования гликлазида МВ, в том числе у пациентов с СД 2 типа, заболевших COVID-19.

В некоторых исследованиях отмечена способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) увеличивать экспрессию ACE2. С одной стороны, это может способствовать проникновению вируса, с другой – стимулировать выработку сурфактанта, что может защищать пневмоциты II и предотвращать острый респираторный дистресс-синдром³⁰. В настоящее время нет клинико-эпидемиологических исследо-



²⁶ Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V. et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. № 12. P. 2417–2426.

²⁷ Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.

²⁸ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 9-й выпуск, 2019.

²⁹ Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.

³⁰ Monda V.M., Porcellati F., Strollo F., Gentile S. ACE2 and SARS-CoV-2 infection: might GLP-1 receptor agonists play a role? // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11. № 9. P. 1909–1914.



ваний, указывающих на положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на течение COVID-19. Начинать терапию агонистами рецепторов ГПП-1 во время заболевания COVID-19 не рекомендуется, так как агонисты рецепторов ГПП-1 могут вызывать тошноту или рвоту в начале лечения, что ухудшит субъективное состояние пациентов и может привести к дегидратации.

Ранее выдвигались опасения по поводу негативного влияния ингибиторов ДПП-4 на иммунитет, поскольку лимфоцитарный белок CD26, играющий важную роль в иммунитете, структурно подобен ДПП-4, и ингибирование ДПП-4 потенциально могло быть связано с повышенным риском развития инфекции. Убедительных данных в этом отношении не получено, и последующие исследования эти опасения не подтвердили³¹.

Повышенные уровни ДПП-4 могут способствовать развитию инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с диабетом и ожирением и быть ответственны за более тяжелое течение COVID-19 из-за поддержки субклинического хронического воспаления и нарушения регуляции иммунной системы³². Однако в исследованиях *in vitro* показано, что лечение ингибиторами ДПП-4 (ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином) не предотвращало проникновения коронавируса в клетки³³. В целом ряде исследований не было установлено различий по тяжести инфекционного процесса и числу смертей от COVID-19 у пациентов, получавших ингибиторы ДПП-4, по сравнению с принимавшими другие сахароснижающие препараты^{34,35}.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) увеличивают экспрессию ACE2 в почках, так же как агонисты рецепторов ГПП-1, поэтому сделано предположение, что они могут повышать восприимчивость к коронавирусной инфекции. Следует учесть, что повышение экспрессии ACE2 приводит к увеличению продукции ангиотензина 1–7, вазодилатора, проявляющего антиоксидантные, а также антифиброзные свойства и предотвращающего развитие острого респираторного синдрома. Эти препараты уменьшают риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Преимущества лечения ингибиторами НГЛТ-2 во время COVID-19 остаются неизвестными. В настоящее время они оцениваются в исследовании «Дапаглифлозин при респираторной недостаточности у пациентов с COVID-19» (DARE-19)³⁶. Известно, что ингибиторы НГЛТ-2 могут вызывать эугликемический диабетический кетоацидоз, особенно у пациентов с тяжелым острым заболеванием, обезвоживанием или острым повреждением почек. Именно поэтому их не рекомендуют лицам с умеренным или тяжелым течением COVID-19. Инсулин нередко является необходимой опцией, особенно при тяжелом или крайне тяжелом течении COVID-19. У пациентов, нуждающихся в инсулине, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, провоцирует быстро растущую потребность в высоких дозах препарата, приближающихся или превышающих 100 МЕ/сут. Вместе с тем есть ряд исследований, свидетельствующих о повышенных рисках неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с СД на инсулинотерапии. Так, использование инсулина во время заболевания COVID-19 у пациентов, находившихся дома, было ассоциировано с увеличением риска смерти более чем в 2,5 раза, даже после стандартизации по демографическим показателям, коморбидным состояниям и уровню HbA1c³⁷. Это не ставит под сомнение целесообразность инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, а свидетельствует о необходимости более взвешенного подхода к назначению и титрации дозы инсулина, а также проведению тщательного контроля состояния. Несомненно, данные реальной клинической практики и рандомизированных клинических исследований могут помочь оценить влияние терапии тем или иным сахароснижающим препаратом на исходы COVID-19 у пациентов с СД 2 типа. В крупном исследовании, в котором анализировалась база данных пациентов с СД в Великобритании, было выявлено, что метформин, ингибиторы НГЛТ-2 и ПСМ были связаны со снижением риска смерти от COVID-19, тогда как инсулин и ингибиторы ДПП-4 были ассоциированы с увеличением указанного риска. Нейтральные результаты были получены для агонистов рецепторов ГПП-1 и тиазолидиндионов³⁸.

³¹ Yang W., Cai X., Han X., Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016. Vol. 32. № 4. P. 391–404.

³² Krejner-Bienias A., Grzela K., Grzela T. DPP4 inhibitors and COVID-19-holy grail or another dead end? // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2021. Vol. 69. № 1. P. 1.

³³ Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature*. 2013. Vol. 495. № 7440. P. 251–254.

³⁴ Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. № 8. P. 1500–1515.

³⁵ Strollo R., Maddaloni E., Dauriz M. et al. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. Vol. 171. ID 108444.

³⁶ Kosiborod M., Berwanger O., Koch G.G. et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study // *Diabetes Obes. Metab.* 2021. Vol. 23. № 4. P. 886–896.

³⁷ Riahi S., Sombra L.R.S., Lo K.B. et al. Insulin use, diabetes control, and outcomes in patients with COVID-19 // *Endocr. Res.* 2021. Vol. 46. № 2. P. 45–50.

³⁸ Khunti K., Knighton P., Zaccardi F. et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9. № 5. P. 293–303.



Возможно, повышение риска смерти при приеме инсулина и ингибиторов ДПП-4 было связано с наличием коморбидных состояний у этой группы пациентов, что требует дальнейшего изучения.

❓ Какие существуют рекомендации по назначению сахароснижающей терапии пациентам с сахарным диабетом 2 типа, заболевшим COVID-19

Гипергликемия может ослабить защитные силы организма, а плохой гликемический контроль – ухудшить сопротивляемость инфекциям. У пациентов с COVID-19 и СД 2 типа в анамнезе или со стрессовой гипергликемией необходимо стремиться к достижению целевых значений глюкозы в крови без развития гипогликемических эпизодов. Обычно за целевые показатели принимаются значения гликемии 4–8 ммоль/л при нахождении пациента дома и менее 10 ммоль/л при госпитализации³⁹.

С учетом того что гликемический контроль является изменяемым фактором и может быть достигнут

и поддержан благодаря назначению и оптимизации сахароснижающей терапии, необходим четкий алгоритм использования сахароснижающих препаратов при разных степенях тяжести COVID-19. В то же время побочные эффекты сахароснижающих препаратов могут оказывать негативное влияние на клинические исходы COVID-19, поэтому назначение или продолжение терапии различными классами сахароснижающих препаратов должно проводиться с учетом их профиля безопасности.

В большинстве гайдлайнов по лечению пациентов с СД во время COVID-19 даются рекомендации по изменению сахароснижающей терапии в зависимости от степени тяжести COVID-19⁴⁰ (таблица). В настоящее время выделяют четыре степени тяжести COVID-19⁴¹:

- легкую – температура тела менее 38 °С, кашель, слабость, боль в горле, критерии среднетяжелого и тяжелого течения отсутствуют;
- среднетяжелую – температура тела более 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в мину-

Рекомендации по применению разных классов сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа при заболевании COVID-19

Степень тяжести COVID-19	Метформин	Производные сульфонилмочевины	Ингибиторы ДПП-4	Агонисты рецепторов ГПП-1	Ингибиторы НГЛТ-2	Инсулин*
Легкая	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Отменить	Продолжить или стартовать при необходимости перевода с других препаратов неинсулинового ряда
Среднетяжелая	Отменить	Можно продолжить терапию ПСМ с низким риском гипогликемий (гликлазидом МВ), отменить ПСМ с высоким риском гипогликемий	Продолжить с осторожностью	Отменить или в некоторых случаях продолжить с осторожностью	Отменить	Продолжить или стартовать при необходимости перевода с других препаратов неинсулинового ряда
Тяжелая	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить или перевести с других препаратов неинсулинового ряда, вводить с помощью инфузомата
Крайне тяжелая	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Вводить с помощью инфузомата

* При любой степени тяжести заболевания, если глюкоза плазмы натощак более 13–15 ммоль/л, пациентов переводят на инсулин.

³⁹ Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8. № 6. P. 546–550.

⁴⁰ Pal R., Bhadada S.K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 163. ID 108146.

⁴¹ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11. М., 2021.



ту, одышка при физических нагрузках, изменения в легких при проведении компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии) типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний, КТ 1–2), насыщение крови кислородом (SpO_2) менее 95%, С-реактивный белок сыворотки крови более 10 мг/л;

- тяжелую – частота дыхательных движений более 30 в минуту, SpO_2 – 93%, соотношение парциального давления кислорода (PaO_2) и фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) – 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст.), диурез менее 20 мл/ч, изменения в легких при КТ (рентгенографии) типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный, КТ 3–4), лактат артериальной крови более 2 ммоль/л, показатель органной недостаточности, риска смерти и сепсиса (qSOFA) более 2 баллов;
- крайне тяжелую – стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (искусственная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии) типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный, КТ 4), или картина острого респираторного дистресс-синдрома.

При легком течении COVID-19 необходимо продолжить антидиабетическое лечение, назначенное до заражения, за одним исключением – применения ингибиторов НГЛТ-2, которые потенциально могут вызывать обезвоживание или привести к эугликемическому диабетическому кетоацидозу. При развитии гипергликемии сахароснижающая терапия должна быть усилена, при необходимости добавлен инсулин.

При средней тяжести COVID-19 при развитии лихорадки и гипоксии следует отменить прием метформина из-за риска развития лактатацидоза. Ингибиторы НГЛТ-2 также должны быть отменены из-за риска дегидратации, кетоацидоза и острого повреждения почек⁴².

Рекомендуется также отмена агонистов рецепторов ГПП-1 при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 из-за возможных побочных эффектов их приема – тошноты и рвоты.

В случае хорошей переносимости агонистов рецепторов ГПП-1 и стабильности гликемии терапия ими

при среднетяжелом течении COVID-19 может быть продолжена под тщательным мониторингом состояния пациента. Производные сульфонилмочевины с высоким риском гипогликемий не рекомендуются использовать при среднетяжелом течении COVID-19, особенно при потере аппетита или нерегулярном приеме пищи. Гликлазид МВ обладает самым низким риском развития гипогликемий из препаратов этой группы, поэтому может использоваться с осторожностью не только при легком, но и при среднетяжелом течении COVID-19⁴³.

При тяжелом течении COVID-19 лечение на основе инсулина представляется хорошим вариантом для поддержания целевого уровня гликемии. Несмотря на то что инсулинотерапия коррелирует с плохим прогнозом, она по-прежнему является основным способом снижения уровня глюкозы в крови у госпитализированных пациентов с СД и COVID-19, поскольку большинство пероральных противодиабетических препаратов противопоказаны и требуется тщательный контроль гликемии.

Крайне тяжелое течение COVID-19, как правило, требует введения инсулина с помощью инфузомата с отменой всех других сахароснижающих препаратов.

О чем следует помнить врачу, наблюдающему за пациентом с сахарным диабетом 2 типа, заболевшим COVID-19

Пациенты с СД 2 типа имеют повышенные риски неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти, при заболевании COVID-19.

У большинства пациентов с COVID-19 и СД 2 типа в анамнезе или со стрессовой гипергликемией необходимо стремиться к стойкому контролю без развития гипогликемических эпизодов.

В настоящее время нет убедительных данных о том, что определенные сахароснижающие препараты могут усилить или ослабить патогенетический ответ при развитии COVID-19 у пациентов с СД 2 типа. Следует с осторожностью относиться к использованию у пациентов с COVID-19 метформина, ингибиторов НГЛТ-2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ПСМ с высоким риском гипогликемий. Вместе с тем ингибиторы ДПП-4 и ПСМ с низким риском гипогликемий могут использоваться с учетом степени тяжести COVID-19 и текущей гликемии.

Гликлазид МВ характеризуется низким риском развития гипогликемических реакций при достаточно высокой эффективности, что делает его возможной опцией у пациентов с СД 2 типа при легком и среднетяжелом течении COVID-19. 🌐

⁴² Sinclair A., Dhatariya K., Burr O. et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic // Diabet. Med. 2020. Vol. 37. № 7. P. 1090–1093.

⁴³ Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 2. С. 132–139.



¹ Курский
государственный
медицинский
университет

² Курская
центральная
районная больница

Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике

Л.А. Жукова, д.м.н., проф.¹, Н.С. Андреева, к.м.н.¹, А.Е. Смирнова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Лариса Алексеевна Жукова, profzhukova@mail.ru

Для цитирования: Жукова Л.А., Андреева Н.С., Смирнова А.Е. Применение фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-14-16

Сахарный диабет (СД) 2 типа – неуклонно прогрессирующее и, как следствие, требующее с течением времени интенсификации лечения заболевание.

При неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов одним из вариантов старта инсулинотерапии является назначение базального инсулина. Соблюдение общепринятых рекомендаций по титрации дозы базального инсулина позволяет добиться целевой гликемии натощак, но не всегда целевых значений постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). Поэтому представляется перспективным использование фиксированных комбинаций базального инсулина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Так, в клинических исследованиях эффективности и безопасности данной комбинации было показано, что данный вид терапии способствовал снижению уровня HbA1c менее 7% у 74% больных СД 2 типа.

В статье представлен клинический случай успешного применения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарата Соликва СолоСтар) у пациентки с СД 2 типа, не достигшей целевых значений гликемии при применении трехкомпонентной схемы лечения, включавшей инсулин длительного действия.

По сравнению с базальным инсулином данный вариант инсулинотерапии обеспечивал лучший контроль гликемии без увеличения массы тела и риска развития гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликированный гемоглобин, ликсисенатид, гларгин, комбинированные препараты

Введение

Глобальной проблемой современной медицины остается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД).

В настоящее время в Российской Федерации насчитывается около 13 млн страдающих диабетом и их число прогрессивно увеличивается, прежде всего за счет больных СД 2 типа [1]. С патогенетической точки зрения СД 2 типа имеет прогрессирующий характер течения. Как следствие, с увеличением его продолжительности возникает необходимость в интенсификации терапии. Недостаточный контроль заболевания ассоциируется с развитием ряда осложнений. Так, у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 7% и более через 5,3 года существенно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда на 67%, инсульта на 51%, сердечной недостаточности на 64%, комбинированного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 62% [2].

Несмотря на то что в последние годы среди российских пациентов наблюдается стойкая тенденция к улучшению гликемического контроля, только 52,2% достигают уровня HbA1c менее 7% [3, 4]. Поэтому актуальность поиска более эффективных подходов к контролю заболевания сохраняется.

Важно подчеркнуть, что последнее десятилетие ознаменовалось большим количеством разработок и внедрением в диабетологическую практику современных диагностических систем, более совершенных средств самоконтроля, принципиально новых групп сахароснижающих препаратов и инсулинов разной продолжительности действия. Все это в совокупности нацелено на достижение целевых значений глюкозы и, как следствие, предупреждение развития поздних сосудистых осложнений СД, являющихся основной причиной инвалидизации и смерти больных [3]. На данный момент времени перспективными считаются комбинированные препараты, которые влияют на разные



звенья патогенеза СД 2 типа. Одним из таких является Соликва СолоСтар®.

В состав препарата Соликва СолоСтар® входят инсулин гларгин, аналог инсулина длительного действия, и ликсисенатид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Данные компоненты обладают взаимодополняющим механизмом действия.

Препарат Соликва СолоСтар® снижает концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи, что улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа при минимальном риске гипогликемий и увеличения массы тела [5]. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета 2018 г., а также российский алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецепторов ГПП-1 являются одной из опций на старте инъекционной терапии [6, 7].

Соликва СолоСтар® назначается в комбинации с метформинном взрослым больным, если целевых значений гликемического контроля не удалось достичь на фоне метформина в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином [5].

Эффективность препарата подтверждена в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы III LixiLan-O и LixiLan-L [8, 9]. В них приняло участие более 1900 пациентов с СД 2 типа из разных стран. У всех больных отмечался недостаточный контроль гликемии на фоне применения пероральных сахароснижающих препаратов или базального инсулина [8, 9]. В исследовании LixiLan-O в группе Соликвы СолоСтар® уровень HbA1c снизился на 1,6%, в группе ликсисенатида – на 0,9% ($p < 0,0001$), в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – на 1,3% ($p < 0,0001$). В исследовании LixiLan-L рассматриваемый показатель в группе Соликвы СолоСтар® уменьшился на 1,1%, в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – на 0,5% ($p < 0,0001$) [8, 9]. Кроме того, терапия Соликвой СолоСтар® позволяла достичь значений HbA1c, близких к нормогликемии (6,5%), в отсутствие сопутствующего увеличения массы тела и риска гипогликемий, что существенно отличалось от исходов терапии базальным инсулином у пациентов с СД 2 типа [9].

Клинический случай

Пациентка Л., 56 лет. Сахарный диабет 2 типа диагностирован в 2006 г. На момент постановки на диспансерный учет масса тела больной составляла 76 кг, рост – 157 см, индекс массы тела – 30,83 кг/м², уровень HbA1c – 7,7%. Выраженных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено. В 2007 г. диагностирована артериальная гипертензия, корригируемая лизиноприлом в дозе 10 мг/сут, в 2017 г. – дислипидемия, по поводу которой назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут. Лечение СД с момента постановки на диспансерный учет: с 2006 по 2008 г. – метформин от 1000 до 1700 мг/сут. Из-за недостаточного эффекта добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг/сут (табл. 1). На фоне терапии уровень HbA1c составил 8,5%, поэтому доза гликлазида МВ поэтапно увеличивалась и достигла 120 мг/сут. В 2016 г. уровень HbA1c удалось снизить до 8,1%. В 2017 г. в отсутствие компенсации заболевания в схему лечения был добавлен ингибитор дипептидилпептидазы 4 алоглиптин в дозе 25 мг/сут. Значимых изменений не отмечено.

В результате применения трехкомпонентной терапии к началу 2019 г. уровень HbA1c составил 8,3% при массе тела 81,2 кг и индексе массы тела 32,94 кг/м². Подтверждено наличие таких осложнений СД, как непролиферативная диабетическая ретинопатия, дистальная сенсомоторная полиневропатия.

Пациентка не увеличила физическую активность, не соблюдала режим питания, однако была мотивирована на достижение целевых значений гликемии.

Лечащим врачом принято решение об изменении схемы лечения: метформин 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, инсулин детемир в дозе 14 ЕД/сут вместо гликлазида МВ. К концу 2020 г. HbA1c составил 7,9%.

Проведенный суточный мониторинг глюкозы показал превышение показателей углеводного обмена: глюкоза плазмы натощак – 7,5 ммоль/л, постпрандиальная глюкоза – 11,8 ммоль/л. С учетом анамнеза принято решение о назначении комбинации инсулина длительного действия и агониста рецепторов ГПП-1. Для повышения комплаентности выбрана фиксированная комбинация – препарат Соликва СолоСтар®. В дополнение к препарату больная продолжила получать метформин в дозе 2000 мг/сут.

Фиксированную комбинацию агониста рецепторов ГПП-1 и базального инсулина вводили один раз в день в течение часа перед завтраком в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Для этого использовали шприц-ручку Соликва СолоСтар® (100 ЕД/мл инсулина гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатида), которая предназначена для введения 10–40 ЕД/сут. Титрация дозы осуществлялась один раз в неделю. Дозы препарата Соликва СолоСтар® и динамика основных гликемических показателей представлены в табл. 2. Уровень HbA1c оценивали в соответствии с требованиями алгоритмов – не позднее трех месяцев после назначения терапии [7].

Пациентка проводила самоконтроль гликемии натощак и после приема пищи, массы тела в динамике.

Таблица 1. Динамика уровня HbA1c и массы тела на фоне разных схем лечения

Показатель	Метформин 1700 мг/сут (2008 г.)	Метформин 2000 мг/сут + гликлазид МВ 120 мг/сут (2016 г.)	Метформин 2000 мг/сут + гликлазид МВ 120 мг/сут + алоглиптин 25 мг/сут (2017 г.)	Метформин 2000 мг/сут + алоглиптин 25 мг/сут + инсулин детемир 14 ЕД/сут (2020 г.)
HbA1c, %	7,7	8,5	8,1	7,9
Масса тела, кг	76,0	79,5	81,2	82,0

Таблица 2. Изменение параметров гликемического контроля, массы тела и дозы препарата Соликва СолоСтар® в процессе лечения

Показатель	Исходно	Через 3 недели	Через 6 недель	Через 12 недель
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,5	6,7	5,9	5,6
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	11,8	8,4	7,8	7,6
HbA1c, %	7,9	–	–	6,8
Масса тела, кг	82,0	81,6	79,7	79,1
Доза препарата, ЕД/сут	26	30	34	34



На фоне лечения наметилась четкая тенденция к снижению гликемии как натощак, так и постпрандиальной. Через 12 недель гликемия натощак в среднем снизилась на 1,9 ммоль/л, постпрандиальная – на 4,2 ммоль/л. Масса тела уменьшилась на 2,9 кг, HbA1c – на 1,1%. Доза препарата составила 34 ЕД/сут.

За весь период наблюдения клинических и лабораторных данных о наличии гипогликемических реакций не получено. При проведении самоконтроля уровня глюкозы в крови менее 3,9 ммоль/л также не зафиксировано.

Пациентка сообщала об уменьшении аппетита, снижении массы тела, повышении физической активности и работо-

способности, отсутствии побочных реакций, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Препарат Соликва СолоСтар®, представляющий собой фиксированную комбинацию гларгина и ликсисенатида, целесообразно назначать пациентам, которые не смогли достичь целевого уровня HbA1c на фоне трехкомпонентной сахароснижающей терапии и для которых увеличение массы тела нежелательно. В отличие от базального инсулина данный вариант стартовой инсулинотерапии может обеспечить лучший контроль гликемии без риска увеличения массы тела и развития гипогликемий. 🌐

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.П. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер, 2014.
3. Аметов А.С., Доскина Е.В. Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений // Проблемы эндокринологии. 2012. № 3. С. 61–64.
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4–13.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар, ЛП-004874-300518.
6. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019.
8. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 2026–2035.
9. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1972–1980.

The Use of the Fixed Combination of Insulin Glargine 100 U/ml and Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Real Clinical Practice

L.A. Zhukova, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Andreyeva, PhD¹, A.Ye. Smirnova, PhD²

¹ Kursk State Medical University

² Kursk Central District Hospital

Contact person: Larisa A. Zhukova, profzhukova@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a disease that is steadily progressing and, as a result, requires the intensification of treatment over time.

One of the options for starting insulin therapy with the ineffectiveness of oral hypoglycemic drugs is the appointment of basal insulin. Compliance with the generally accepted recommendations for titration of the basal insulin dose allows achieving the target fasting glycemia, but not always the target values of postprandial glycemia and glycated hemoglobin (HbA1c). Therefore, it seems promising to use fixed combinations of basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Thus, in clinical studies of the effectiveness and safety of this combination, it was shown that this type of therapy contributed to the decrease in HbA1c levels of less than 7% in 74% of patients with type 2 diabetes.

The article presents a clinical case of the successful use of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide (Soliqua SoloStar) in a patient with type 2 diabetes who did not reach the target values of glycemia when using the three-component treatment regimen that included long-acting insulin. Compared with basal insulin, this option insulin therapy provides better control of glycemia without increasing body weight and the risk of hypoglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, lixisenatide, glargine, combined drugs

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

³ АО «Нижфарм»
(STADA Arzneimittel AG),
Москва

Тандем алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., руководитель отдела эндокринных
и метаболических нарушений МКНЦ им. А.С. Логинова^{1,2},
Я.А. Белолипецкий³

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

Для цитирования: Мкртумян А.М., Белолипецкий Я.А. Тандем алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 18–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36

Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое прогрессирующее нарушение углеводного обмена, распространенность которого стремительно возрастает. У пациентов с СД 2 типа отмечается двух-четырёхкратное увеличение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, не страдающими СД 2 типа. У большинства таких больных имеют место инсулинорезистентность и сопутствующие метаболические нарушения, которые сами по себе относятся к факторам сердечно-сосудистого риска.

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений по большей части обусловлен нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией, хроническим внутрисосудистым воспалением и проатеротромботическим состоянием. Вклад гипергликемии определенно меньше. При этом он различается у пациентов с разными типами сахарного диабета.

Известно, что со временем гликемический контроль на фоне монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами постепенно утрачивается, что побуждает использовать комбинированную терапию и «новые» антидиабетические средства, которые, к сожалению, могут быть недоступны или неприемлемы для некоторых пациентов. Однако по ряду причин интенсификация терапии нередко запаздывает на несколько лет, что может приводить к необратимым последствиям. На сегодняшний день становятся крайне важными намеренный уход от клинической инертности, как можно более раннее начало использования фиксированных комбинаций двух сахароснижающих препаратов с комплементарным механизмом действия и благоприятным профилем безопасности, а также фокус на замедлении прогрессирования СД 2 типа и сохранении функции β-клеток. Инкретин-направленная терапия с использованием ингибиторов дипептидилпептидазы 4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, метформином и/или пиоглитазоном, представляется привлекательным вариантом ранней интенсификации лечения, который позволит отсрочить назначение инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, гипергликемия, инкретин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, пиоглитазон

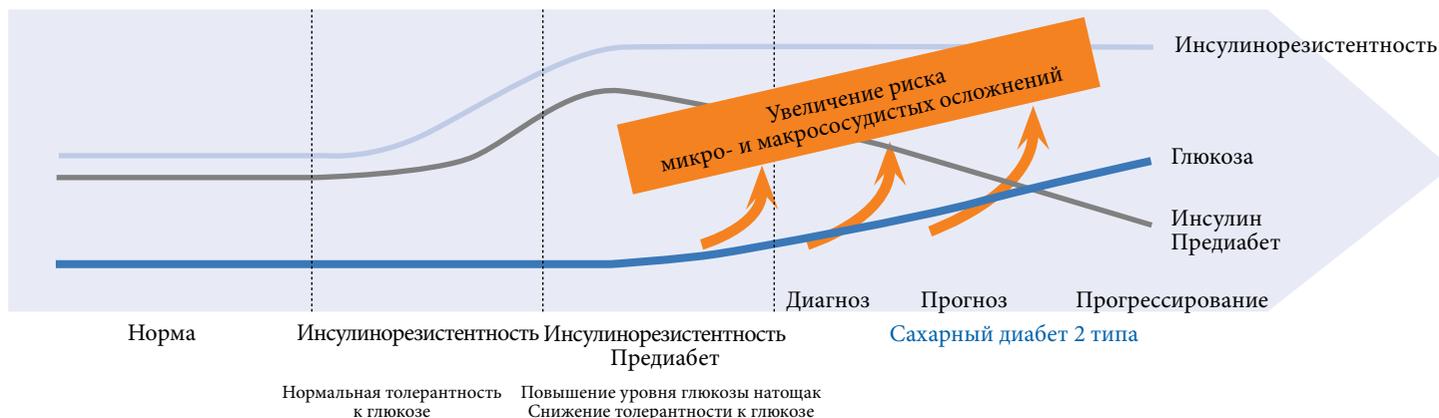


Рис. 1. Связь между инсулинорезистентностью и развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой серьезное хроническое постоянно прогрессирующее заболевание, распространенность которого стремительно возрастает во всем мире. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. было зарегистрировано 463 млн пациентов с СД, к 2045 г. их число может увеличиться до 700 млн. При этом от 90 до 95% взрослых страдают СД 2 типа. Данное состояние связано с нарушением метаболического ответа на инсулин (инсулинорезистентностью), в результате чего развивается гипергликемия – стойкое увеличение содержания глюкозы крови [1, 2].

У пациентов с СД 2 типа отмечается двух-четыре-кратное увеличение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, не страдающими СД 2 типа. Речь, в частности, идет о макрососудистых осложнениях, которые обусловлены развитием атеросклероза артериальных сосудов и последующими атеротромбозом или тромбоэмболией.

К таким осложнениям относятся ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром – группа клинических признаков или симптомов, позволяющих заподозрить нестабильную ишемическую болезнь сердца или инфаркт миокарда и инсульт.

Помимо инсулинорезистентности у большинства пациентов с СД 2 типа отмечаются сопутствующие метаболические расстройства, которые сами по себе относятся к факторам сердечно-сосудистого риска. Считается, что высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа обусловлен нарушением липидного обмена (повышением атерогенной фракции липидов крови), артериальной гипертензией (хроническим повышением артериального давления), хроническим внутрисосудистым воспалением и протромботическим состоянием (склонностью к тромбозу вследствие нарушения свертывающей системы крови) [3, 4].

Вклад гипергликемии в сердечно-сосудистый риск значительно меньше и существенно различается у пациентов с разными типами диабета. Так, в долгосрочном (18 лет) наблюдательном исследова-

нии А. Juutilainen и соавт. было показано, что у пациентов с СД 1 типа увеличение уровня HbA1c на 1% повышало риск сердечно-сосудистой смертности на 53%, у страдающих СД 2 типа – только на 7,5% [5]. На основании этих наблюдательных данных можно ожидать, что снижение уровня HbA1c на 1–2% приведет к изменению риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД 2 типа только в долгосрочной перспективе, что крайне затрудняет проведение новых исследований на этот счет.

Кроме того, необходимо учитывать постепенную утрату гликемического контроля на фоне монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), что требует использования комбинированной терапии как можно раньше и применения «новых» антидиабетических средств, которые, к сожалению, могут быть недоступны или неприемлемы для некоторых пациентов.

Исследование PANORAMA (кросс-секционный анализ данных по гликемическому контролю, собранных у 5817 пациентов с СД 2 типа, проживающих в странах Европейского союза) показало, что усложнение схем терапии и переход на инъекционные сахароснижающие препараты приводили к уменьшению не только приверженности пациентов лечению, но и вероятности достижения продолжительного гликемического контроля. Было установлено, что на инсулинотерапии достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) крайне проблематично. Только 37,4% пациентов могли достичь HbA1c менее 7%, что естественно должно было интерпретироваться как драматически низкий уровень [6].

Патогенез СД 2 типа наряду с инсулинорезистентностью включает нарастающее снижение функции β -клеток поджелудочной железы (рис. 1). Эти нарушения можно ослабить, воздействуя на чувствительность к инсулину клеток печени, мышц и жировой ткани, а также корректируя дефицит инкретиновых гормонов – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). ГПП-1 и ГИП – гормоны кишечника, продукция которых начинается после приема пищи. Данные инкретины относятся к главным стимуляторам се-

креции инсулина β -клетками. В условиях СД 2 типа их продукция и эффекты нарушаются. К сожалению, пока невозможно полностью остановить постепенное снижение функции β -клеток при СД 2 типа, однако отдельные классы сахароснижающих препаратов продемонстрировали способность частично замедлять прогрессирование недостаточности функции β -клеток в совокупности с другими эффектами в зависимости от механизмов действия [7].

История класса тиазолидиндионов

Троглитазон – первый тиазолидиндион, зарегистрированный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA). В исследованиях препарата показано, что он увеличивает чувствительность тканей к инсулину и улучшает функцию β -клеток при СД 2 типа, а также при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) у лиц с предиабетом. Было также продемонстрировано, что троглитазон уменьшает эндотелиальную дисфункцию при ожирении и СД 2 типа, индуцирует овуляцию при синдроме поликистозных яичников и эффективен при липодистрофии. Троглитазон также вызывает перераспределение жира из висцерального жирового депо в подкожное и снижает уровни воспалительных адипокинов и свободных жирных кислот, одновременно повышая уровень адипонектина в плазме крови. Таким образом, троглитазон имеет много общих положительных эффектов с пиоглитазоном (ПАО) и росиглитазоном (РОСИ). Однако в 1997 г. эксперты FDA отозвали регистрационное удостоверение троглитазона в США в связи с получением данных о гепатотоксичности. Позднее выяснилось, что идиосинкразическое токсическое поражение печени, наблюдаемое при применении троглитазона, не класс-эффект тиазолидиндионов. В частности, была опубликована информация о том, что концентрация аланинаминотрансферазы превышала верхнюю границу нормы более чем в десять

раз у 0,68% пациентов с диабетом, получавших троглитазон, по сравнению с пациентами, получавшими пиоглитазон или росиглитазон [8].

Действие росиглитазона было аналогично действию пиоглитазона и троглитазона и характеризовалось рядом положительных эффектов в отношении чувствительности клеток к инсулину, β -клеточной функции, пролонгированного гликемического контроля, функции эндотелия и метаболических процессов в адипоцитах. Из-за опасений в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений применение росиглитазона в США было ограничено, а в европейских и других странах отозвано регистрационное удостоверение препарата. В 2007 г. в ходе метаанализа, проведенного S. Nissen, выявлено повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом, получавших росиглитазон. В 2010 г. в результате проведенного анализа FDA было установлено, что терапия росиглитазоном связана с 40%-ным увеличением относительного риска (ОР) достижения комбинированной конечной точки, частоты развития первичных тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE), таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, и 80%-ным увеличением риска инфаркта миокарда, что привело к отзыву регистрационного удостоверения росиглитазона в США и запрету его применения в клинической практике. Современные литературные обзоры свидетельствуют, что применение росиглитазона неизменно связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, тогда как применение пиоглитазона, наоборот, приводит к достоверному снижению риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

Тиазолидиндионы – мощные сенсibilизаторы инсулина на уровне печени, мышц, адипоцитов, островковых клеток поджелудочной железы. Тиазолидиндионы сохраняют функцию β -клеток при СД 2 типа, вызывая стойкое снижение уровня HbA_{1c} в течение продолжительного периода времени. В семи долгосрочных (более полутора лет) двойных слепых проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) тиазолидиндионы способствовали устойчивому снижению уровня HbA_{1c}, продолжавшемуся в течение пяти-шести лет (рис. 2).

Такой продолжительный период эффективности является следствием комплексного воздействия тиазолидиндионов на базовые звенья патогенеза СД 2 типа – дисфункцию β -клеток и инсулинорезистентность.

У пациентов с СД 2 типа и исходным уровнем HbA_{1c} 8,0–8,5% можно ожидать его снижения на 1,0–1,5% через шесть месяцев терапии тиазолидиндионами. Тиазолидиндионы зарегистрированы для применения в качестве моно-, а также в качестве комбинированной терапии СД 2 типа с другими ПССП, агонистами рецепторов ГПП-1 и инсулином [7, 8]. Устойчивое длительное снижение уровня HbA_{1c} вследствие применения тиазолидиндионов [9] кон-

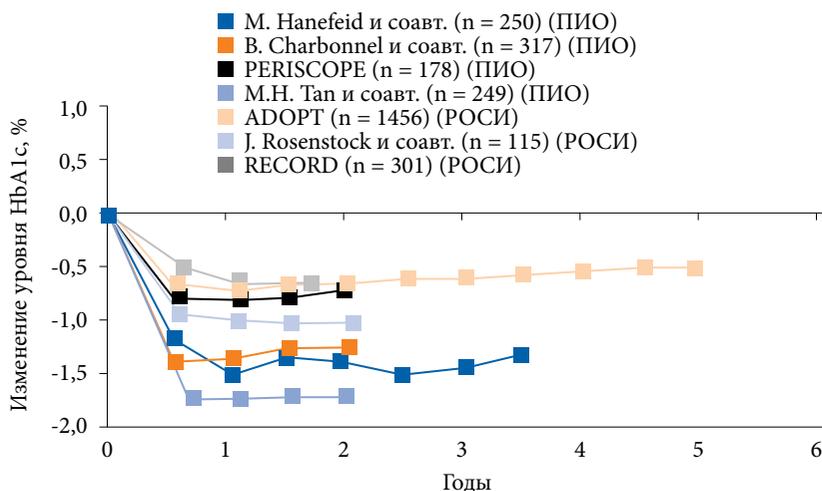


Рис. 2. Гликемический контроль с помощью тиазолидиндионов и их влияние на функцию β -клеток

трастирует с эффектами, отмеченными на фоне терапии производными сульфонилмочевины (ПСМ) и метформином (МЕТ). Так, при их приеме после начального (через один-два года) снижения значений HbA1c наблюдалось их постепенное прогрессирующее повышение, связанное с β -клеточной недостаточностью.

Пиоглитазон замедляет прогрессирование β -клеточной недостаточности. Оказывая как прямое, так и косвенное протективное влияние на β -клетки, он препятствует переходу предиабета в СД 2 типа. Так, в крупных рандомизированных клинических исследованиях ACT NOW и IRIS (медианные периоды наблюдения – 2,4 и 4,8 года) выявлено статистически достоверное снижение риска развития сахарного диабета на 72 и 52% соответственно в группе ПИО по сравнению с группой плацебо. Аналогичное профилактическое действие продемонстрировали рамиприл и росиглитазон в исследовании DREAM. Риск развития СД 2 типа снизился на 62% в течение четырех лет терапии РОСИ [8, 10, 11].

Согласно результатам шести крупных РКИ, тиазолидиндионы как класс не только сенсбилизируют ткани к действию инсулина, но и сохраняли функцию β -клеток поджелудочной железы. Поэтому пиоглитазон важно рассматривать не только как сахароснижающий препарат, но и как препарат, модифицирующий течение и прогрессирование диабета. Инсулинорезистентность тесно связана с нарушением липидного обмена и часто приводит к развитию дислипидемии. Отложение жира в артериях вызывает атерогенез. Накопление жира в висцеральных депо ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, в β -клетках – с ухудшением секреции инсулина и некрозом [12–16].

В ответ на повышение концентрации глюкозы в плазме крови β -клетки реагируют увеличением секреции инсулина, поэтому индекс секреции инсулина ($\Delta I/\Delta G$, где Δ – изменение относительно исходного уровня, I – инсулин, а G – глюкоза) используется для оценки функции β -клеток и зависит от тяжести инсулинорезистентности.

Отношение индекса скорости секреции инсулина ($\Delta I/\Delta G$) к индексу инсулинорезистентности (IR) ($\Delta I/\Delta G : IR$) – индекс распределения или диспозиции признан золотым стандартом оценки функции β -клеток, который не должен приравниваться или интерпретироваться исключительно как инсулиновый ответ (отклик) плазмы [8].

Тиазолидиндионы усиливают функцию β -клеток (секреция инсулина/индекс IR) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, ранее не получавших ПССП, и у лиц с СД 2 типа, длительно принимавших ПСМ (рис. 3).

В исследовании ACT NOW улучшение индекса диспозиции было самым сильным предиктором предотвращения развития СД 2 типа.

Аналогичные результаты получены в исследованиях TRIPOD (троглитазон для профилактики диабе-

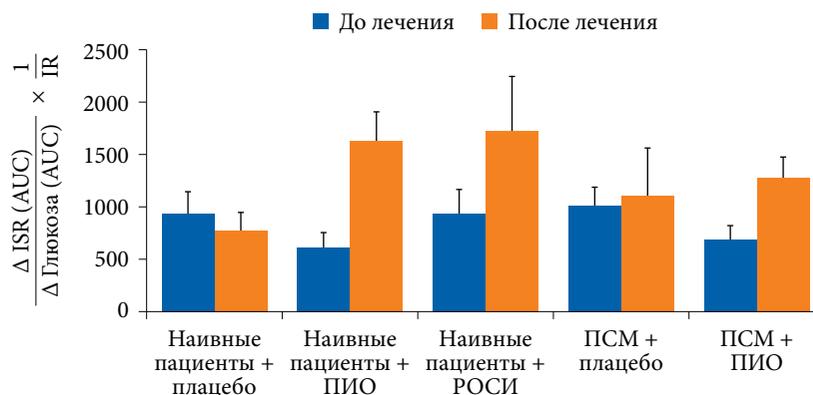


Рис. 3. Улучшение функции β -клеток (секреция инсулина/индекс IR) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, не принимавших ПССП, и у лиц, длительно принимавших ПСМ

та) и PIPOD (пиоглитазон для профилактики диабета), в которых риск развития диабета у женщин с гестационным диабетом снизился на 52 и 62% соответственно в группах терапии тиазолидиндионами [16, 17]. Согласно данным исследования CANOE, применение в комбинации низких доз росиглитазона (4 мг/сут) и метформина (1000 мг/сут) снижало конверсию предиабета в диабет на 70%.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* на островковых клетках поджелудочной железы человека и грызунов установлено, что тиазолидиндионы оказывали стойкое защитное воздействие на функцию β -клеток [15]. В исследовании R.A. DeFronzo и соавт. с оценкой индекса диспозиции показано, что тиазолидиндионы достоверно улучшали функцию β -клеток у пациентов с СД 2 типа [18].

Улучшение функции β -клеток на фоне терапии тиазолидиндионами объясняется:

- активацией γ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor – PPAR), увеличением экспрессии глюкозного транспортера 2, глюкокиназы и фактора транскрипции панкреатодуоденального гомеобокса 1;
- снижением внутриклеточных уровней токсичных липидных метаболитов;
- инсулин-сенсбилизирующим эффектом в мышцах и печени, снижающим инсулин и, следовательно, секрецию амилина (продукты разложения амилина токсичны для β -клеток, способность тиазолидиндионов защищать островковые клетки от амилиновой токсичности опосредуется через PI3-киназозависимый путь);
- коррекцией дефекта передачи сигналов инсулина через киназы IRS-1 и PI3-путь, что приводит к усилению секреции инсулина [8].

Пиоглитазон и атеросклеротические сердечно-сосудистые события

Молекулярная этиология инсулинорезистентности связана с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний посредством инги-

бирования синтеза оксида азота (эндотелиальная дисфункция) и стимулирования сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinase – MAPK).

Инсулинорезистентные состояния, такие как СД 2 типа, ассоциируются с рядом нарушений со стороны факторов свертывания крови, включая повышенное содержание протромботического адипокина ингибитора активатора плазминогена 1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1– PAI-1) и фибриногена, а также повышенную реактивность тромбоцитов, которые являются важными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение, которое также представляет собой инсулинорезистентное состояние, – основной фактор, ответственный за современную эпидемию диабета, а также значимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Отложение жира в стенках артерий вызывает воспаление, напрямую способствующее атерогенезу и эндотелиальной дисфункции, которая связана с ускоренным развитием атеросклероза и резистентностью к инсулину.

Избыточное накопление жира в адипоцитах провоцирует воспалительные процессы, усиливает секрецию провоспалительных и протромботических цитокинов (фактора некроза опухоли α , PAI-1, резистина), которые стимулируют атерогенез, усиливают инсулинорезистентность, а также подавляют секрецию антиатерогенного адипокина адипонектина. Измененная топография жира, особенно избыточное накопление висцерального жира, тесно связана с возникновением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентностью. Тиазолидиндионы – единственные истинные инсулин-сенситизирующие антидиабетические препараты.

Установлено, что по меньшей мере один препарат этого класса – пиоглитазон снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и замедляет атеросклеротические процессы у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [19]. Тиазолидиндионы обеспечивают небольшое, но стойкое снижение как систолического, так и диастолического артериального давления. Так, прием пиоглитазона в дополнение к глимепириду или метформину способствовал снижению артериального давления на 3–5 мм рт. ст. через 12 месяцев терапии. Пиоглитазон продемонстрировал защитное действие при оценке различных биомаркеров атеросклероза и косвенных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с СД 2 типа ПИО снижал уровень циркулирующих провоспалительных медиаторов, включая С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухолей CD40L, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и матриксную металлопротеиназу 9. Пиоглитазон также ассоциировался с многократным повышением уровня адипонектина, оказывающего защитное воздействие на сосуды, а также со снижением протромботического состояния, свойственного для СД 2 типа, уменьшая экспрессию PAI-1.

Клиническая значимость приведенных данных подтверждается данными об улучшении функции эндотелия, уменьшении толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий и стеноза после постановки коронарных стентов у пациентов, получавших ПИО. Кроме того, тиазолидиндионы могут улучшать системные уровни и функциональную активность ангиогенных эндотелиальных клеток-предшественниц, которые относятся к независимым прогностическим факторам сердечно-сосудистых событий и смерти [20, 21].

Большое количество данных свидетельствуют о выраженном защитном эффекте ПИО в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с коронарным или церебральным атеросклерозом. Уже в 2005 г. в исследовании PROactive была доказана роль пиоглитазона в снижении риска развития комбинированной конечной точки, включавшей смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, на 16% у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (ОР 0,84 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,72–0,98). На сегодняшний день этот некогда недооцененный результат привлекает к себе все большее внимания, так как новые РКИ и крупные наблюдательные программы подтверждают кардиопротективные эффекты ПИО в различных клинических ситуациях [22, 23].

В 2017 г. метаанализ девяти РКИ в отношении лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них ($n = 12\,026$) показал, что пиоглитазон снижал риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) как у пациентов с предиабетом и инсулинорезистентностью, так и у пациентов с диабетом – на 23% (0,77 (ДИ 0,64–0,93)) и 17% (0,83 (ДИ 0,72–0,97)) соответственно. Полученные результаты были подтверждены данными метаанализа десяти РКИ у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием ($n = 10\,095$). В частности, прием ПИО ассоциировался со снижением риска наступления повторного MACE на 26% (0,94 (ДИ 0,69–0,92)). Проведенный в 2020 г. всеобъемлющий метаанализ 26 РКИ ($n = 19\,645$), включавший результаты исследований TOSCA.IT, PPAR и PRIDE, в отношении популяции с диабетом и предиабетом, а также с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний подтвердил уменьшение риска достижения MACE на 20% (0,80 (ДИ 0,71–0,89)). Аналогичная тенденция наблюдалась для двух отдельных компонентов MACE, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, – снижение риска на 20% (0,80 (ДИ 0,64–0,95)) и 19% (0,81 (ДИ 0,67–0,94)) соответственно. Кардиопротективные эффекты ПИО были подтверждены как у пациентов с предиабетом (0,8 (ДИ 0,6–0,9)), так и у больных диабетом (0,8 (ДИ 0,7–1,0)) [24]. Польза от применения пиоглитазона для вторичной профилактики была неизменно выше, чем для первичной. Однако групповые различия между пациентами с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и без него не были статистически значимыми. Примечательно, что ингибиторы натрий-глюкозно-



го котранспортера 2 (НГЛТ-2) и агонисты рецепторов ГПП-1, которые на сегодняшний день признаны в качестве предпочтительных методов терапии, так как воздействуют не только на течение диабета, но и на сердечно-сосудистый риск, показали сходный по величине эффект в отношении МАСЕ. Для ингибиторов НГЛТ-2 указанный риск снизился на 14% (ОР 0,86), хотя у канаглифлозина и эртуглифлозина незначимо, для агонистов рецепторов ГПП-1 – на 16% (ОР от 0,74 до 0,88). Недавний всеобъемлющий зонтичный метаанализ еще раз подтвердил полученные ранее данные. Эффект в снижении МАСЕ на фоне терапии ПИО оказался сопоставимым с эффектом, который отмечался при использовании новых и более дорогих как для пациента, так и для системы здравоохранения препаратов, совершивших не так давно революцию в лечении СД 2 типа.

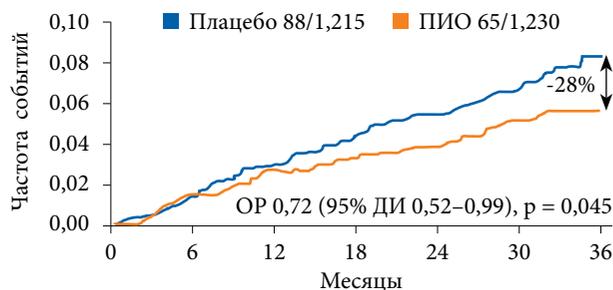
При рациональном назначении и подборе правильной дозы пиоглитазон можно и нужно расценивать как экономически выгодный кардиопротективный препарат в арсенале эндокринолога [23].

Кардиопротективные эффекты пиоглитазона

Исследование PROactive

PROactive представляет собой крупномасштабное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование вторичной профилактики макрососудистых осложнений на фоне применения ПИО у 5238 пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Примерно 50% участников исследования перенесли инфаркт миокарда, 25% – инсульт, 25% страдали заболеванием периферических артерий. Терапию пиоглитазоном или плацебо проводили в дополнение к оптимальному стандартному лечению диабета, которое включало сахароснижающие, антигипертензивные, липид-снижающие и антитромботические препараты. При анализе первичной комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, высокая ампутация нижней конечности и коронарная реваскуляризация или реваскуляризация нижней конечности) за три года наблюдения в группе ПИО зафиксировано статистически незначимое снижение риска ее наступления – на 10%. Однако в отношении риска достижения МАСЕ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) отмечено статистически значимое снижение – на 18% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,70–0,97)) [25]. Более того, у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе пиоглитазон достоверно сокращал риск возникновения повторного инфаркта миокарда на 28% и острого коронарного синдрома на 38% [26]. У пациентов с инсультом в анамнезе ПИО уменьшал риск развития повторного инсульта на 47% [27]. У лиц с заболеванием периферических артерий в анамнезе наблюдалась более высокая частота наступления событий, относящихся к первичной конечной точке, основной вторичной конечной точке, смерти от всех причин ($p < 0,0001$ во всех случаях) и инсульта ($p = 0,0175$) по сравнению с па-

Снижение риска повторного инфаркта миокарда



Снижение риска повторного инсульта

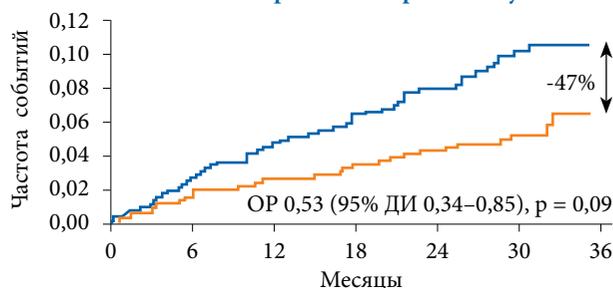


Рис. 4. Влияние пиоглитазона на риски развития повторного инфаркта миокарда и повторного инсульта у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (исследование PROactive)

циентами без заболеваний периферических артерий в анамнезе. У пациентов с исходным заболеванием периферических артерий, относящихся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, положительное влияние ПИО не выявлено. Необходимо отметить, что на общий результат исследования PROactive могло повлиять слишком большое количество пациентов с заболеванием периферических артерий, включенных в выборку для анализа. Метаанализ результатов исследования показал, что при исключении из анализа 1274 пациентов с исходным заболеванием периферических артерий частота возникновения событий, относящихся к первичной конечной точке, была значимо ниже среди получавших ПИО, чем среди принимавших плацебо ($p = 0,01$) (рис. 4) [25–27].

Исследование IRIS

Кардиопротективные свойства пиоглитазона могут объясняться как сахароснижающими, так и плеiotропными эффектами, например улучшением липидного обмена.

Может ли пиоглитазон снизить риск развития последующих сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов без диабета, оставалось неизвестным до получения результатов исследования IRIS. Исследователи предположили, что пиоглитазон способен снизить частоту случаев повторного инсульта и инфаркта миокарда после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки у пациентов с предиабетом и инсулинорезистентностью.

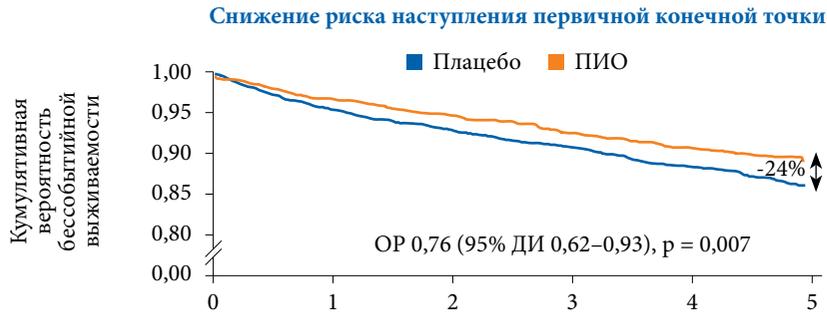


Рис. 5. Влияние пиоглитазона на риск развития инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с предиабетом, недавно перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (исследование IRIS)

Таблица 1. Риск ишемического и геморрагического инсульта у пациентов с предиабетом, недавно перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (исследование IRIS)

Инсульт	ОР (95% ДИ)	p
Любой инсульт	0,75 (0,60–0,94)	0,01
Геморрагический инсульт:		1,00
■ нефатальный	1,11 (0,45–2,73)	0,82
■ фатальный	0,86 (0,29–2,55)	0,78
Ишемический инсульт:	0,72 (0,57–0,91)	0,005
■ нефатальный	0,72 (0,57–0,92)	0,008
■ фатальный	0,55 (0,20–1,47)	0,23

Терапия, направленная на инсулинорезистентность, рассматривалась как обоснованное вмешательство, поскольку могла положительно повлиять на частоту сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистые факторы риска вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена (рис. 5 и табл. 1).

IRIS – международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняло участие 3876 пациентов с инсулинорезистентностью, недавно (шесть месяцев и менее) перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Больные были рандомизированы на группы ПИО или плацебо. Инсулинорезистентность определялась по гомеостатической модели для оценки инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR), HOMA-IR более 3,0. Первичная конечная точка представляла собой время до развития фатального или нефатального инсульта или инфаркта миокарда. Ко вторичным конечным точкам относились фатальный или нефатальный инсульт, развитие острого коронарного синдрома, СД 2 типа, когнитивной дисфункции, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и смерть от всех причин. Пациенты получали ПИО или плацебо в течение 4,8 года.

В группе ПИО по сравнению с группой плацебо наблюдалось достоверное снижение риска наступления первичной конечной точки (инсульта или инфаркта миокарда) на 24% (ОР 0,76 (95% ДИ 0,62–0,93); p = 0,007) [27–29].

Пациенты, получавшие терапию пиоглитазоном в исследовании IRIS, имели существенно меньший риск развития новых случаев СД 2 типа – 3,8 против 7,7% принимавших плацебо (ОР 0,48 (95% ДИ 0,33–0,69); p < 0,001) [30]. Пиоглитазон уменьшал значения глюкозы натощак, НОМА-IR, триглицеридов, увеличивал содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Терапия пиоглитазоном также приводила к снижению систолического и диастолического артериального давления.

Важно отметить, что не было выявлено существенной разницы в частоте случаев развития сердечной недостаточности при приеме пиоглитазона и плацебо. Это может быть связано с тем, что из исследования IRIS исключали пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе, а также позволялось использовать сниженные дозы пиоглитазона при появлении отеков, одышки, слабости или увеличении массы тела. Средняя суточная доза пиоглитазона в течение года составляла от 29 до 40 мг [27–31].

Исследования CHICAGO и PERISCOPE

В двух дополнительных РКИ оценивалось влияние пиоглитазона на прогрессирование атеросклероза. В исследовании CHICAGO анализировалась толщина комплекса «интима – медиа» сонной артерии – важного предиктора возникновения сердечно-сосудистых осложнений. У 462 пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом ПИО в отличие от глимепирида замедлял утолщение комплекса «интима – медиа» сонных артерий в течение 18-месячного периода терапии. Этот эффект был сходным во всех подгруппах, выделенных на основании возраста, пола, систолического артериального давления, продолжительности сахарного диабета, индекса массы тела, уровня HbA1c и применения статинов [32].

В исследовании PERISCOPE оценивалось изменение процентного объема атеросклеротической бляшки у 360 пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца, получавших терапию либо ПИО, либо глимепиридом. Для этого использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование. В группе пиоглитазона зафиксирована значимо более низкая скорость прогрессирования коронарного атеросклероза [33].

Влияние пиоглитазона на микроальбуминурию и сердечно-сосудистые исходы при хронической болезни почек

Роль пиоглитазона в снижении микроальбуминурии и риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) оценивалась в исследованиях QUARTET. Так, ПИО способствовал устойчивому снижению микроальбуминурии, оцениваемой по соотношению альбумина и креатинина. Данного эффекта не наблюдалось при использовании МЕТ или ПСМ.



Известно, что у пациентов с СД и ХБП особенно высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Эффект ПИО по сравнению с эффектом плацебо у пациентов с ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) определяли и в ходе ретроспективного анализа результатов исследования PROactive. ХБП диагностирована у 597 (12%) пациентов из 5154 принимавших участие в исследовании PROactive, в отношении которых имелись данные о скорости клубочковой фильтрации. В группе с ХБП достижение первичной комбинированной конечной точки регистрировалось чаще, чем в группе без ХБП, – 27,5 против 19,6% случаев соответственно ($p < 0,0001$). У пациентов с ХБП также наблюдалась более высокая вероятность достижения основной вторичной комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт). Однако у пациентов с ХБП, получавших ПИО, вероятность достижения основной вторичной комбинированной конечной точки была меньше (ОР 0,66 (95% ДИ 0,45–0,98)), но такой связи не наблюдалось у пациентов с лучшей функцией почек [34].

В ходе ретроспективного анализа выборки, состоявшей из 5290 пациентов с СД, недавно переведенных на гемодиализ, в группе тиазолидинионов установлено снижение риска смерти от всех причин на 35% (ОР 0,65 (95% ДИ 0,48–0,87)). Уменьшение риска смерти от всех причин было еще более выраженным (-47%) среди пациентов, которые получали тиазолидинионы без инсулина (0,53 (ДИ 0,31–0,89); $p < 0,02$). Защитный эффект не наблюдался у пациентов, получавших как тиазолидинионы, так и инсулин (0,82 (ДИ 0,43–1,55)).

Несмотря на положительные результаты у пациентов с ХБП и терминальной стадией почечной недостаточности, а также отсутствие риска развития гипогликемий, ПИО с осторожностью следует применять при ХБП четвертой и пятой стадий в связи с риском задержки воды и натрия (Na), а также развития сердечной недостаточности [34, 35].

Безопасность пиоглитазона

Применение пиоглитазона в клинической практике ограничено из-за риска возникновения дозозависимых нежелательных явлений, включая увеличение массы тела и появление периферических отеков.

В исследовании PROactive масса тела в среднем увеличилась на 3,6 кг. Однако, согласно результатам ретроспективного анализа данных исследования PROactive, именно повышение массы тела, а не ее снижение было сопряжено с улучшением выживаемости среди пациентов, получавших пиоглитазон [36]. Несмотря на то что в некоторых случаях увеличение массы тела может представлять существенную проблему, результаты недавно проведенного крупного наблюдательного исследования показали, что увеличение массы тела лишь в редких

случаях является причиной отмены терапии ПИО (у 118 (менее 1%) пациентов из 12 772) [37, 38].

Отеки отмечались примерно у 5% больных, получавших пиоглитазон в виде монотерапии или в составе пероральной комбинированной терапии, и 10% пациентов, принимавших тиазолидинионы в комбинации с инсулином. Известно, что частота возникновения отеков может быть несколько выше у пациентов с противопоказаниями к применению пиоглитазона. Однако в недавно проведенном крупном наблюдательном исследовании было показано, что отеки в редких (121 (менее 1%) из 12 772) случаях стали причиной отмены терапии ПИО [38].

В исследовании PROactive 5,7 и 4,1% пациентов, получавших пиоглитазон и плацебо соответственно, были госпитализированы по поводу застойной сердечной недостаточности [39]. Тем не менее показатели смертности вследствие застойной сердечной недостаточности не увеличились – 0,96 и 0,84%. Кроме того, среди пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью частота развития комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда или инсульт, была достоверно меньше в группе пиоглитазона, чем в группе плацебо, – 34,9 и 47,2% (ОР 0,64 (95% ДИ 0,436–0,946); $p = 0,025$). После госпитализации по поводу сердечной недостаточности не было отмечено разницы между группами в среднем количестве дней, проведенных в стационаре, – 11 в обеих группах ($p = 0,682$), а также в среднем количестве дней, проведенных в отделении интенсивной терапии, – четыре в группе ПИО и три в группе плацебо ($p = 0,584$).

Механизм, ответственный за развитие таких осложнений, как отек и застойная сердечная недостаточность, вероятно, включает задержку жидкости и увеличение объема циркулирующей крови.

В исследованиях, выполненных на животных моделях, установлено, что вызываемая пиоглитазоном активация PPAR- γ в дистальных отделах нефронов увеличивает реабсорбцию натрия через Na⁺-каналы эпителия. Развитию отека также способствуют усиленная вазодилатация, так как пиоглитазон может ингибировать кальциевые каналы L-типа, и повышение проницаемости капилляров [37].

В исследовании PROactive было выявлено не имеющее статистической значимости увеличение числа пациентов (16 в группе пиоглитазона и 6 в группе плацебо; $p = 0,069$), у которых развился рак мочевого пузыря [22]. До раскрытия слепой схемы сторонние эксперты пришли к заключению, что 11 случаев не могут быть связаны с терапией (из-за последовательности воздействия лекарственного препарата и постановки диагноза «рак» во времени). Оставшиеся случаи между группами терапии были распределены следующим образом: шесть случаев в группе пиоглитазона и три случая в группе плацебо ($p = 0,309$). Следует отметить, что в группе пиоглитазона было зарегистрировано значимо меньшее количество случаев развития рака молочной железы – 3 против 11 ($p = 0,034$). Однако общая частота

возникновения онкологических заболеваний была сходной между группами. Кроме того, после десяти лет последующего наблюдения частота возникновения новых случаев рака мочевого пузыря была аналогичной у получавших пиоглитазон и плацебо – 27 и 26 соответственно [40].

После получения результатов исследования PROactive эксперты FDA потребовали, чтобы производитель пиоглитазона инициировал проспективное исследование по оценке связи между приемом пиоглитазона и развитием рака мочевого пузыря.

Промежуточный анализ результатов десятилетнего исследования, включавшего 193 099 пациентов, не выявил значимой связи между терапией ПИО и возникновением рака мочевого пузыря (ОР 1,2 (95% ДИ 0,9–1,5)). При этом значение p было незначимым (НЗ). У получавших препарат по меньшей мере в течение двух лет указанный риск был немного выше (ОР 1,4 (95% ДИ 1,0–2,0)) [41]. Анализ чувствительности показал, что нейтральный эффект присутствовал независимо от дозы и продолжительности терапии (ОР 1,06 (95% ДИ 0,89–1,26); $p = \text{НЗ}$). В многонациональной когорте, включающей 1,01 млн пациентов с СД 2 типа, при более чем 5,9 млн пациенто-лет экспозиции ОР для развития рака мочевого пузыря при применении ПИО и РОСИ составляло 1,01 и 1,00 соответственно ($p = \text{НЗ}$ в обоих случаях) [41].

Согласно недавно опубликованным результатам исследования IRIS, в группе пиоглитазона не было выявлено увеличения частоты возникновения рака мочевого пузыря – 0,6 против 0,4% в группе плацебо ($p = 0,37$) [28].

Несмотря на новые данные, эксперты FDA по-прежнему предупреждают о наличии риска развития рака мочевого пузыря и не рекомендуют использовать пиоглитазон у больных диабетом с активным раком мочевого пузыря или раком мочевого пузыря в анамнезе [42].

Эпидемиологические данные и данные клинических исследований указывают на то, что тиазолидиндионы увеличивают риск переломов костей, преимущественно у женщин пожилого возраста. Такой риск по величине сходен с риском, наблюдаемым при применении других часто используемых классов лекарственных препаратов [43]. Повышение частоты переломов прежде всего касается дистальных отделов верхних и нижних конечностей. По некоторым данным, также существует повышенный риск переломов бедра [43, 44].

При ретроспективном анализе нежелательных явлений, возникавших в ходе исследования PROactive, частота переломов костей была повышена на 5,1% у женщин, получавших пиоглитазон, и на 2,5% у женщин, получавших плацебо. Согласно проведенным расчетам, избыточный риск возникновения переломов среди пациенток, принимавших ПИО, составил 0,5 на 100 пациенто-лет терапии. У мужчин не наблюдалось увеличения частоты переломов. Переломы были зарегистрированы у 1,7% получавших пиоглитазон и 2,1% использовавших плацебо [45].

Метаанализ десяти РКИ с участием 13 715 пациентов, включая получавших РОСИ или ПИО, выявил общее повышение риска переломов при использовании тиазолидиндионов по сравнению с приемом плацебо или активного препарата сравнения (ОР 1,45 (95% ДИ 1,18–1,79); $p < 0,001$) [46].

Механизм, обуславливающий возникновение переломов костей в связи с использованием тиазолидиндионов, остается неясным. В качестве возможных причин указывают нарушение как формирования костной ткани, так и ее резорбции. Тиазолидиндионы оказывают влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, что приводит к усилению адипогенеза за счет снижения образования остеобластов [47]. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует ограничений для использования тиазолидиндионов по причине риска

Таблица 2. Польза и риск терапии пиоглитазоном

Польза	Риск
Выраженное и продолжительное снижение уровня HbA1c	Увеличение массы тела за счет жировой ткани, однако при снижении содержания висцерального жира, жира в печени и мышцах
Низкий риск гипогликемий	Задержка жидкости, сердечная недостаточность
Снижение резистентности к инсулину	Переломы костей (дистальные отделы длинных костей, в связи с травмой)
Улучшение функции β -клеток: <ul style="list-style-type: none"> ■ предотвращение прогрессирования НТГ в СД 2 типа ■ улучшение факторов сердечно-сосудистого риска (\uparrow ЛПВП, \downarrow триглицериды, \downarrow артериальное давление, \downarrow воспаление) ■ уменьшение микроальбуминурии ■ уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском ■ снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом и хронической болезнью почек ■ улучшение эндотелиальной функции ■ улучшение течения неалкогольного стеатогепатоза/неалкогольной жировой болезни печени 	Рак мочевого пузыря (не установлено)



переломов. Тем не менее считается целесообразным контролем плотности костной ткани у пациенток, получающих терапию тиазолидиндионами, и ограничение их применения при низкой плотности костной ткани [37].

Увеличения риска переломов на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) не отмечено, поэтому при одновременном применении с пиоглитазоном дополнительного увеличения риска переломов не ожидается.

На основании результатов доклинических исследований на животных моделях было высказано предположение о возможном защитном влиянии ингибиторов ДПП-4 на костную ткань при одновременном применении с ПИО. Назначение вилдаглиптина крысам с СД 2 типа способствовало восстановлению плотности костной ткани, объема и толщины губчатой кости, то есть показателей, уменьшающихся при терапии пиоглитазоном. Большая часть нежелательных явлений, ассоциированных с применением пиоглитазона, приходится на переломы костей и, возможно, носит дозозависимый характер. Поэтому применение низких доз пиоглитазона в сочетании с ингибиторами ДПП-4 может быть дополнительным преимуществом в отношении снижения риска указанного побочного эффекта [48].

Польза и риски, связанные с терапией пиоглитазоном, представлены в табл. 2 [49].

Инкретин-направленная терапия

На инкретиновый эффект приходится практически 70% всей секреции инсулина, выделяемого после приема пищи или во время проведения перорального глюкозотолерантного теста у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. При этом более 90% инкретинового эффекта реализуется с помощью ГПП-1 и ГИП. ГПП-1 секретируется из L-клеток в дистальных отделах тонкой и толстой кишки в ответ на смешанную пищу (глюкоза или жир). Циркулирующие концентрации ГПП-1 повышаются в течение нескольких минут после приема пищи. Поступление пищи в проксимальный отдел желудочно-кишечного тракта инициирует нейрональные сигналы, которые и стимулируют секрецию ГПП-1.

ГПП-1 обеспечивает нормальный гомеостаз глюкозы через повышение секреции инсулина, подавление секреции глюкагона, задержку опорожнения желудка и снижение чувства голода [50–52].

ГИП секретируется K-клетками слизистой оболочки тонкой кишки также в ответ на прием пищи. Однако данный инкретин в отличие от ГПП-1 не ингибирует секрецию глюкагона, не замедляет опорожнение желудка, не снижает количество потребляемой пищи и не способствует потере веса.

Как ГПП-1, так и ГИП быстро действуют в ответ на прием пищи. Столь же быстро они разрушаются под действием ДПП-4, которая присутствует в плазме крови и на всех клеточных мембранах. Период полураспада секретируемых ГПП-1 и ГИП составляет две-три минуты [53].

По мере прогрессирования нарушений углеводного обмена (предиабета в СД 2 типа) секреция ГПП-1 снижается и возникает устойчивость β -клеток к глюкозозависимому стимулирующему эффекту ГПП-1 и ГИП на секрецию инсулина. При СД 2 типа вклад инкретиновых гормонов в инсулиновый ответ может снижаться до 36%.

С терапевтической точки зрения уровень циркулирующего ГПП-1 можно повысить благодаря введению аналога ГПП-1, устойчивого к разрушению ДПП-4, или ингибитора ДПП-4 [54–59].

Установлено, что инсулинотропное действие ГПП-1 зависит от уровня глюкозы. Для того чтобы ГПП-1 усилил секрецию инсулина, концентрация глюкозы в плазме должна быть более 5,0 ммоль/л. В отличие от ГПП-1 производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина независимо от концентрации глюкозы в крови. В клинических условиях это приводит к повышению риска развития гипогликемий. ГПП-1 не вызывает значительной гипогликемии [60–64].

В дополнение к прямой стимуляции секреции инсулина ГПП-1 активирует транскрипцию генов, связанных с биосинтезом инсулина, тем самым восстанавливая запасы инсулина в β -клетках для последующего высвобождения. Поэтому особый интерес могут представлять результаты исследований на животных, свидетельствующих, что ГПП-1 стимулирует неогенез островков, усиливает репликацию, подавляет апоптоз и вызывает увеличение массы β -клеток [50].

Еще один важный эффект ГПП-1 отмечен в отношении уровня глюкагона. Уже более 30 лет назад установлено, что уровень глюкагона в плазме крови натощак повышен при СД 2 типа и что его секреция не подавляется соразмерно принятой углеводной или смешанной пищи, даже может повышаться [65–67]. Это отклонение проявляется еще до постановки диагноза «диабет» и наблюдается у лиц с предиабетом. Гиперглюкагонемия в состоянии голодания приводит к избыточной продукции глюкозы печенью (глюконеогенезу) и повышению уровня глюкозы плазмы натощак, а нарушение подавления уровня глюкагона в плазме после приема пищи – к постпрандиальной гипергликемии.

Главная физиологическая роль глюкагона заключается в противодействии действию инсулина и повышении продукции глюкозы печени для защиты от гипогликемии и восстановления нормогликемии. ГПП-1 подавляет неадекватную гиперсекрецию глюкагона после приема пищи непосредственно через собственные рецепторы на α -клетках, опосредованно через стимуляцию секреции инсулина. Абсолютный вклад каждого компонента еще обсуждается. Этот глюкозозависимый ингибирующий эффект ГПП-1 на секрецию глюкагона снижает продукцию глюкозы в печени и уменьшает постпрандиальный уровень глюкозы в плазме [68–73].

Поскольку период полураспада ГПП-1 чрезвычайно короткий, его применение в лечении пациентов

с СД 2 типа нецелесообразно. Как было отмечено ранее, для преодоления деградации ГПП-1 под действием ДПП-4 разработаны два подхода [74]:

- 1) изменение пептидной структуры ГПП-1, чтобы обеспечить активацию рецептора ГПП-1;
- 2) применение ингибиторов ДПП-4, чтобы увеличить содержание ГПП-1 в тканях до нормальных физиологических уровней.

Алоглиптин

Ингибитор ДПП-4 алоглиптин (АЛО) (Випидия®) одобрен во многих странах мира, включая США и Европейский союз, для лечения СД 2 типа. Доступны также и широко применяются комбинации фиксированных доз алоглиптина с метформином (Випдомет®) и алоглиптина с пиоглитазоном (Инкресинк®) [75]. Клинические исследования продемонстрировали улучшение гликемического контроля и функции β -клеток островков Лангерганса, хорошую переносимость, а также отсутствие увеличения массы тела при использовании ингибиторов ДПП-4 [76].

Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4. Селективность алоглиптина по отношению к ДПП-4 в 10 тыс. раз выше, чем к другим типам ДПП. Это наибольший показатель среди других представителей данного класса. Терапевтические

дозы алоглиптина ингибируют ДПП-4 плазмы более чем на 80% с сохранением эффекта в течение 24 часов. При этом концентрация ГПП-1 в плазме крови повышается в два-три раза [77].

Фармакокинетические параметры алоглиптина сходны у здоровых лиц и пациентов с СД 2 типа.

Биодоступность алоглиптина составляет 100%, не изменяясь после приема жирной пищи. Именно поэтому препарат можно назначать без учета приема пищи.

Алоглиптин хорошо распределяется в тканях и достигает пиковых концентраций в плазме крови через один-два часа после приема.

Средний конечный период полураспада составляет примерно 21 час. Алоглиптин только на 20% связывается с белками в плазме крови.

Препарат не подвергается интенсивному метаболизму, большая часть (60–71%) дозы выводится из организма с мочой в неизменном виде. Алоглиптин выпускается в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг.

Для пациентов с нормальной функцией почек или легкой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин/1,73 м²) рекомендована доза 25 мг/сут. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией ХБП необходима коррекция дозы. Так, при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м², но менее 50 мл/мин/1,73 м² показана доза 12,5 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² – 6,25 мг/сут [78].

Следует подчеркнуть, что АЛО в дозе 6,25 мг в России не зарегистрирован.

Исследование кардиобезопасности алоглиптина и возможности кардиопротекции

В исследовании EXAMINE оценивалось влияние АЛО, принимаемого в дополнение к стандартной терапии СД 2 типа, за исключением ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1, на сердечно-сосудистые исходы у 5380 пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром. Частота достижения МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) оказалась сходной между группами алоглиптина и плацебо – 11,3 и 11,8% случаев соответственно (ОР 0,96). Верхняя граница одностороннего повторно выбранного ДИ 1,16 ($p < 0,001$) для non-inferiority.

Вторичные и post hoc-анализы результатов исследования EXAMINE подтвердили эти выводы, продемонстрировав отсутствие значимых различий между пациентами, получавшими АЛО и плацебо, по пятикомпонентным комбинированным конечным сердечно-сосудистым точкам (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и коронарная реваскуляризация ($p = 0,72$)), госпитализациям по поводу сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,70$) и смертности от всех причин (ОР 0,88 (95% ДИ 0,71–1,09)).

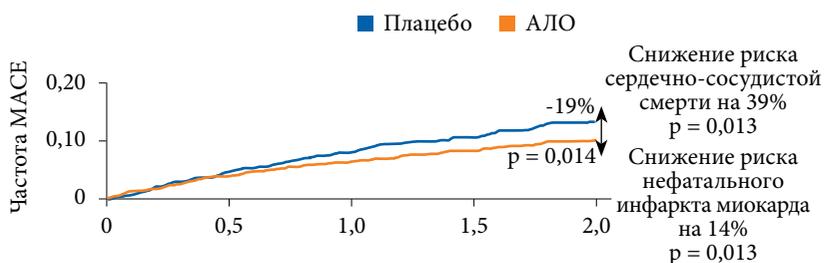


Рис. 6. Снижение риска МАСЕ в группе алоглиптина у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и более (субанализ результатов исследования EXAMINE)

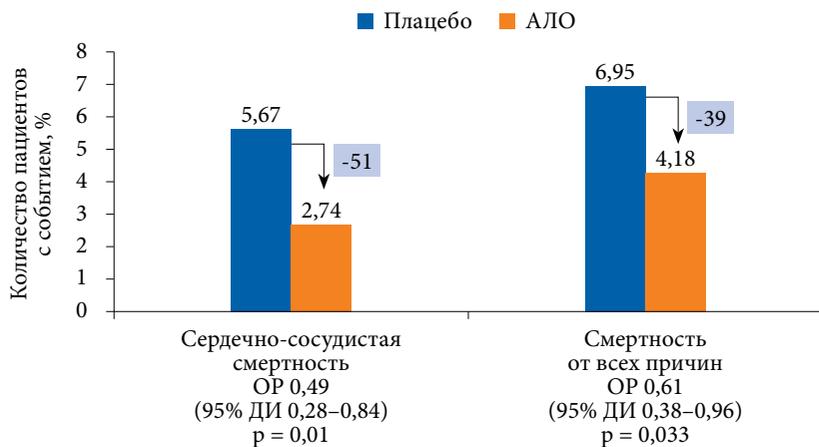


Рис. 7. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин при добавлении алоглиптина к исходной двойной пероральной сахароснижающей терапии (МЕТ + ПСМ) (субанализ результатов исследования EXAMINE)

В другом субанализе показатели сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,01$) и смертности от всех причин ($p = 0,033$) были достоверно ниже в группе АЛО по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших либо МЕТ, либо ПСМ [78–81].

В 2020 г. J.P. Ferreira и соавт. при проведении субанализа результатов исследования EXAMINE в подгруппе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и более отметили статистически значимое снижение риска МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) на 19% (ОР 0,81 (95% ДИ 0,65–0,99); $p = 0,014$) в группе АЛО по сравнению с группой плацебо (рис. 6) [82].

В другом субанализе результатов исследования EXAMINE, проведенном W.V. White и соавт. в 2018 г., сравнивались эффективность и безопасность добавления АЛО и плацебо к двум ПССП (МЕТ и ПСМ). Добавление алоглиптина привело не только к дополнительному снижению уровня HbA1c на 0,5%, но и к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин на 51% (ОР 0,49 (ДИ 95% 0,28–0,84); $p = 0,01$) и 39% (0,61 (95% ДИ 0,38–0,96); $p = 0,033$) соответственно (рис. 7) [83].

Изучение эффективности алоглиптина

Алоглиптин изучался как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у больных СД 2 типа с уровнем HbA1c от 7 до 10%.

Суммарно в двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования фаз II и III, включая исследование EXAMINE, проведенные для оценки гликемического контроля и безопасности АЛО, было включено 14 779 пациентов с СД 2 типа [84].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III R.A. DeFronzo и соавт. распределили 329 пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем (средний исходный уровень HbA1c – 7,9%) на группы терапии 12,5 мг алоглиптина ($n = 133$), 25 мг алоглиптина ($n = 131$) или плацебо ($n = 65$) [85]. Режим применения препаратов был следующим: один раз в день в течение 26 недель. Средний уровень HbA1c достоверно снизился при приеме 12,5 мг (-0,56%; $p = 0,001$) или 25 мг (-0,59%; $p = 0,001$) алоглиптина по сравнению с применением плацебо (-0,02%). Снижение глюкозы плазмы натощак было достоверно более значимым при использовании алоглиптина ($p = 0,001$). Монотерапия алоглиптином сопровождалась улучшением функции β -клеток, о чем свидетельствовало повышение индекса НОМА-В (рис. 8 и табл. 3).

Новая фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона – препарат Инкресинк

Из восьми патофизиологических нарушений при СД 2 типа комбинация алоглиптина и пиоглитазона улучшает как минимум шесть (рис. 9) [7–9, 86, 87]:

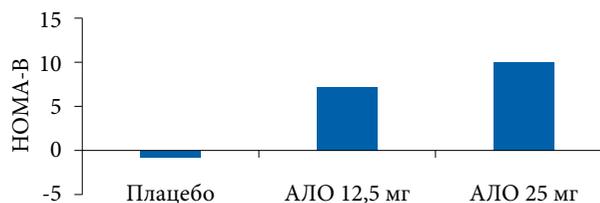


Рис. 8. Влияние алоглиптина на функцию β -клеток

Таблица 3. Изменение функции β -клеток относительно исходного на фоне монотерапии алоглиптином и плацебо

Применяемое средство	Проинсулин/инсулин	НОМА-В
Плацебо	0,046	-0,26
АЛО 25 мг	-0,038*	9,70

* $p = 0,002$ по сравнению с плацебо.

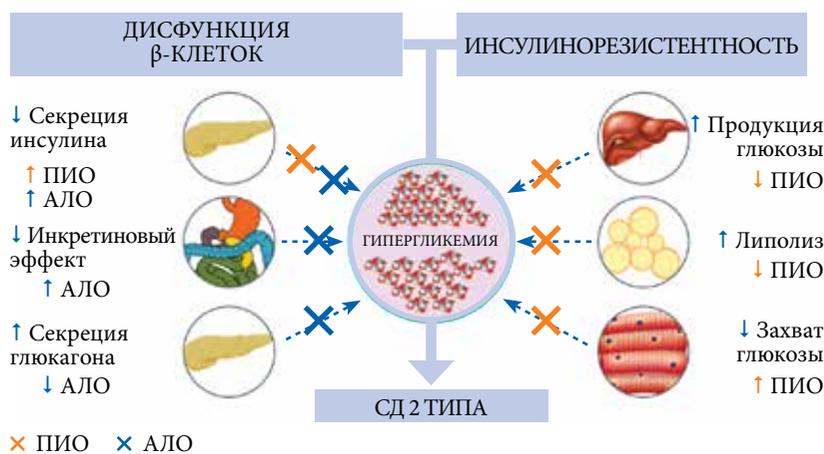


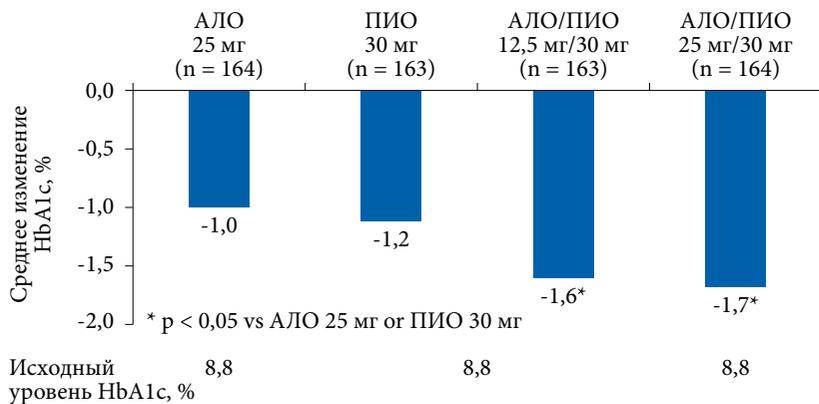
Рис. 9. Действие фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона на базовые патофизиологические дефекты СД 2 типа

- усиливает действие инкретиннов;
- повышает секрецию инсулина;
- снижает секрецию глюкагона;
- увеличивает поглощение глюкозы мышцами;
- снижает избыточную секрецию глюкозы печенью;
- снижает липолиз и уровень свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови.

Алоглиптин эффективно повышает уровень ГПП-1, что приводит к улучшению функции β -клеток с увеличением секреции инсулина и снижением уровня глюкагона в плазме. Пиоглитазон – мощный сенситизатор инсулина, который воздействует на мышцы и адипоциты в периферических тканях, а также на печень.

Алоглиптин совместно с пиоглитазоном оказывает аддитивный эффект, улучшая показатели HbA1c и снижая уровень глюкозы плазмы крови [7–9, 86, 87]. В исследовании J. Rosenstock и соавт. у 655 пациентов без предшествующей сахароснижающей терапии (средний исходный уровень HbA1c – 8,8%), рандомизированных для получения АЛО 25 мг, ПИО 30 мг, АЛО 12,5 мг с ПИО 30 мг или АЛО 25 мг с ПИО 30 мг, совместное назначение алоглиптина 25 мг

Изменение уровня HbA1c к 26-й неделе



Пациенты, достигшие целевого HbA1c ≤ 7,0%

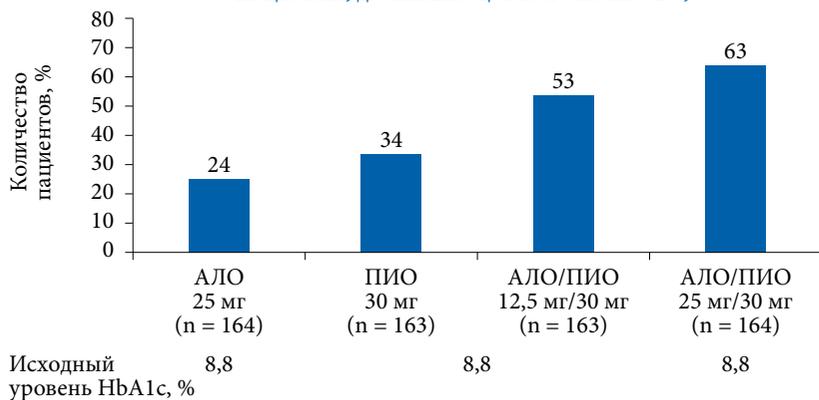
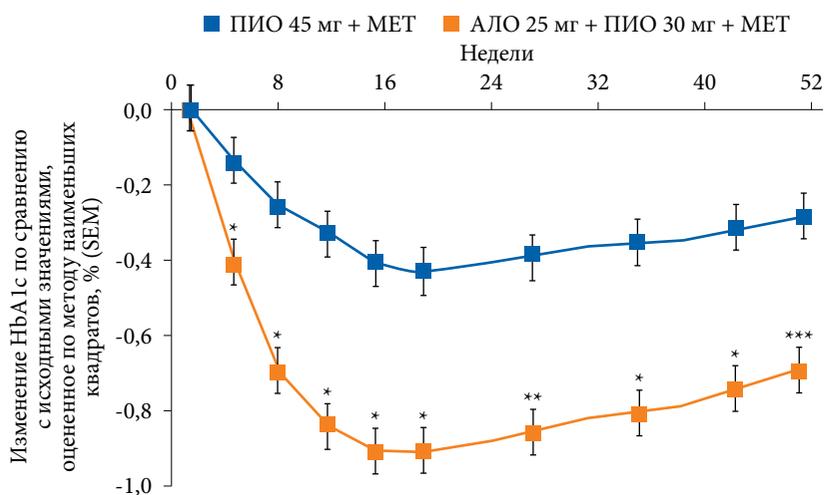


Рис. 10. Надежный контроль гликемии на фоне комбинации алоглиптина и пиоглитазона против монотерапии отдельными компонентами у наивных пациентов



* p < 0,001 vs препарат сравнения.
 ** Не уступает препарату сравнения.
 *** Не уступает препарату сравнения или превосходит его.

Рис. 11. Сравнение тактики титрации дозы пиоглитазона до 45 мг с тактикой добавления алоглиптина 25 мг без увеличения дозы пиоглитазона

и пиоглитазона 30 мг привело к статистически достоверному снижению уровня HbA1c относительно исходного уровня и уровней, достигнутых в группах монотерапии [88]. Назначение комбинации алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг через 26 недель способствовало снижению уровня HbA1c в среднем на 1,7%. Применение указанной комбинации также позволило большему числу пациентов достичь целевых значений HbA1c (рис. 10).

На фоне фиксированной комбинации Инкресинк® 63% пациентов достигли уровня HbA1c менее 7%. При этом у пациентов с исходным уровнем HbA1c более 8,5% на фоне комбинации АЛО и ПИО среднее снижение показателя составило 2,1%.

Ожидаемо комбинация препаратов обеспечивала более выраженное улучшение гликемического контроля, чем монотерапия пиоглитазоном и алоглиптином. При этом в целом переносимость и монотерапии, и комбинированной терапии была хорошей [88, 89].

Другое РКИ, проведенное E. Vosi и соавт., включало пациентов с СД 2 типа, уже получавших метформин и пиоглитазон [90]. Участников исследования рандомизировали в группу АЛО или ПИО 45 мг. Продолжительность наблюдения составила 52 недели. Добавление в схему лечения алоглиптина по сравнению с увеличением дозы пиоглитазона до 45 мг способствовало более выраженному снижению уровня HbA1c – 0,70 и 0,29% соответственно. Через 52 недели закономерно большее число пациентов из группы АЛО достигли целевого уровня HbA1c (рис. 11). И наконец, самым большим РКИ было исследование R.A. DeFronzo и соавт. [91]. В нем приняли участие 1554 пациента с СД 2 типа, находившихся на монотерапии МЕТ. Исходный уровень HbA1c в данной популяции составлял от 7,5 до 10%. К исходной терапии метформином добавляли пиоглитазон в разных дозах, алоглиптин или комбинацию алоглиптина и пиоглитазона. При назначении комбинации алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг снижение уровня HbA1c было более выраженным, чем при использовании пиоглитазона в разных дозах или алоглиптина. Так, в данной группе значения HbA1c в среднем уменьшились на 1,4%.

В исследовании также оценивалась функция β-клеток по соотношению «проинсулин/инсулин» и индексу НОМА-В. Назначение комбинации АЛО и ПИО сопровождалось статистически значимо более выраженным улучшением показателей функции β-клеток по сравнению с монотерапией ПИО. Следует отметить, что комбинация АЛО и ПИО характеризовалась хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений была сходной между группами монотерапии пиоглитазоном и комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном [91] (рис. 12).

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании D.H. Van Raalte и соавт. было продемонстрировано, что комбинированная терапия АЛО и ПИО достоверно улучшала функции β-клеток



Преодолеть барьер инсулинорезистентности!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(000188)-(РФ-РУ). Торговое название препарата: ИНКРЕСИНК®. Международное непатентованное наименование: пиоглитазон и алоглиптин. Фармакотерапевтическая группа: комбинация гипогликемических препаратов для приёма внутрь. Код АТХ: A10BD09.

Показания к применению: Препарат Инкресинк показан для применения у взрослых от 18 лет во второй и третьей линии терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2).

• в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых монотерапия пиоглитазоном не привела к надлежащему контролю гликемии и которые не могут получать метформин в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

• в комбинации с метформин (т.е. тройная комбинированная терапия) в качестве дополнения к диете и упражнениям для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов (особенно у пациентов с избыточной массой тела), у которых не достигнут надлежащий контроль гликемии при применении максимальной переносимой дозы метформина и пиоглитазона. Кроме того, препарат Инкресинк может применяться как замена таблеток алоглиптина и пиоглитазона, принимаемых отдельно, у тех взрослых пациентов (18 лет и старше) с СД2, которые ранее получали данную комбинацию.

Противопоказания: Гиперчувствительности к действующим веществам или к любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1 или серьёзные реакции гиперчувствительности к любому ингибитору дигипитилпептидазы-4 (ДПП-4) в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отёк. Хроническая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (функциональный класс I-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Печёночная недостаточность. Диабетический кетоацидоз. Рак мочевого пузыря или рак мочевого пузыря в анамнезе. Макрогематурия неясной этиологии.

Фертильность, беременность и лактация: Нет данных о применении препарата Инкресинк у беременных женщин. Применение препарата Инкресинк во время беременности противопоказано.

Режим дозирования и способ применения: Для различных режимов дозирования препарат Инкресинк доступен в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, с дозировкой 25 мг + 15 мг, 25 мг + 30 мг. Взрослые (18 лет и старше). Доза препарата Инкресинк должна подбираться индивидуально на основании проводимого режима лечения пациента. Для пациентов, заменяющих отдельные таблетки алоглиптина и пиоглитазона, следует выбрать препарат с суточными дозировками алоглиптина и пиоглитазона, соответствующими уже принимаемым. Максимальная рекомендуемая суточная доза, равная 25 мг алоглиптина и 45 мг пиоглитазона, не должна превышать. Для пациентов с непереносимостью метформина или при наличии противопоказаний к приёму метформина, при недостаточном контроле на фоне монотерапии пиоглитазоном рекомендуемая доза препарата Инкресинк составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем на фоне двойной терапии пиоглитазоном и максимальной переносимой дозой метформина доза метформина остаётся прежней, при этом одновременно назначается препарат Инкресинк. Рекомендуемая доза составляет: одна таблетка 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг один раз в сутки. Следует соблюдать осторожность при

назначении алоглиптина в комбинации с метформин и тиазопиридинном, так как при данной трёхкомпонентной терапии наблюдается повышенный риск гипогликемии. В случае гипогликемии следует рассмотреть возможность уменьшения дозы тиазопиридинона или метформина.

Особые указания и меры предосторожности при применении: Печёночная недостаточность. У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата Инкресинк. Препарат Инкресинк в дозировках 25 мг + 15 мг или 25 мг + 30 мг не рекомендуется пациентам с печёночной недостаточностью средней степени тяжести, с тяжёлым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представленная в фиксированной комбинации препарата Инкресинк. Пациентам с печёночной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала и периодически в течение лечения препаратом Инкресинк).

Увеличение массы тела. В клинических исследованиях с применением пиоглитазона отмечено дозозависимое увеличение массы тела, что может быть связано с накоплением жировых масс и, в некоторых случаях, с задержкой жидкости. В некоторых случаях увеличение массы тела может быть симптомом сердечной недостаточности, поэтому массу тела следует тщательно контролировать. Пациентам с сахарным диабетом следует контролировать режим питания. Пациентов следует предупредить о необходимости строгого соблюдения низкокалорийной диеты.

Нежелательные реакции: Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось во время лечения Инкресинком, являются: инфекции верхних дыхательных путей (синусит или назофарингит), гипогликемия, головная боль, боль в животе, диспепсия, тошнота, зуд, ималгия, периферический отёк, увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.

Отёки. Об отёке сообщалось у 6–9% пациентов, принимавших пиоглитазон в течение одного года в ходе контролируемых клинических исследований. Частота возникновения отёка в группах, получавших препарат сравнения (сульфонилмочевина, метформин), составила 2–5%. В отчётах описывались случаи от лёгкого до умеренного отёка, как правило, не требовавшие прекращения лечения.

Увеличение массы тела. В ходе исследований с контролем по активному препарату сравнения средняя прибавка веса при применении пиоглитазона в качестве монотерапии составила 2–3 кг на протяжении одного года. Эти показатели схожи с данными, полученными при анализе группы, получавшей активный препарат сравнения сульфониломочевина. В ходе исследований комбинированной терапии, при применении пиоглитазона в качестве дополнения к метформину отмечалась средняя прибавка веса 1,5 кг на протяжении одного года, а при применении в качестве дополнения к препарату сульфониломочевина этот показатель составил 2,8 кг.

Гипогликемия. В исследовании монотерапии частота распространённости гипогликемии составила 1,5% среди пациентов, получавших алоглиптин, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Использование алоглиптина в качестве дополнительной терапии к глуклазамиду или инсулину не повышало частоту распространённости гипогликемии по сравнению с плацебо. В исследовании монотерапии, сравнивавшем алоглиптин и производное сульфониломочевина у пожилых пациентов, частота распространённости гипогликемии составила 5,4% для алоглиптина по сравнению с 2,6% для глизида. В клинических исследованиях пиоглитазона нежелательные реакции в виде гипогликемии были зарегистрированы на основании клинической оценки исследователей и не требовали подтверждения с помощью определения уровня глюкозы в периферической крови.

Более полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата.

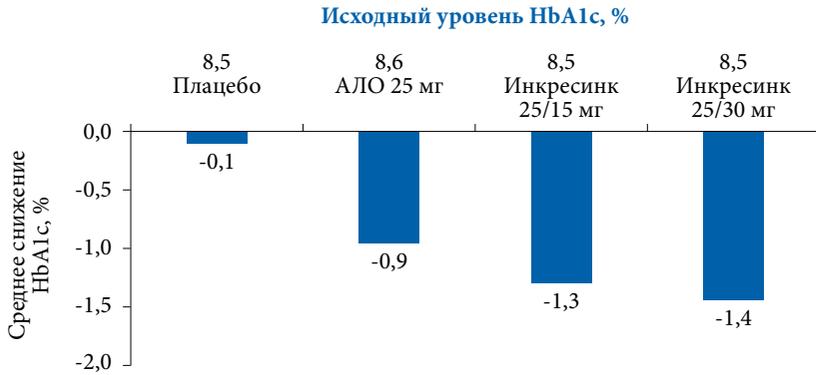
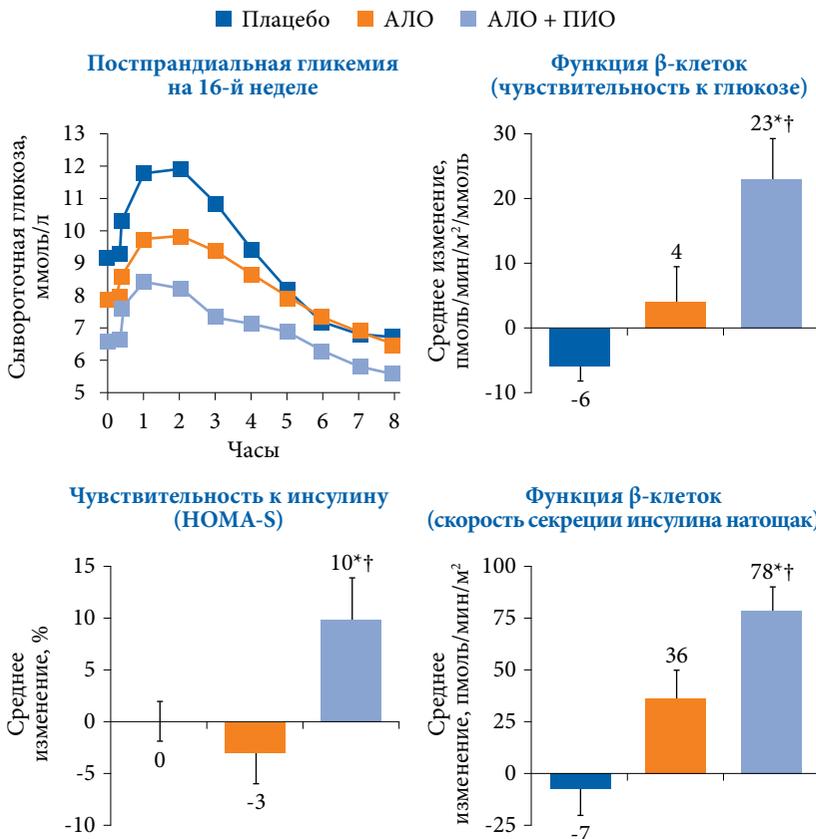


Рис. 12. Снижение HbA1c на фоне комбинации алоглиптина и пиоглитазона при добавлении к предшествующей терапии метформинном



* Достоверное различие ($p < 0,05$) с плацебо.
† Достоверное различие ($p < 0,05$) с АЛО.

Рис. 13. Комплементарное взаимодополняющее влияние комбинации алоглиптина и пиоглитазона на функцию β-клеток

($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), а также секрецию инсулина натощак ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо) [92]. На фоне монотерапии АЛО также отмечалось улучшение функции β-клеток, но менее выраженное. За 16 недель наблюдения комбинированная терапия АЛО и ПИО привела к снижению уровня HbA1c на 0,9% по сравнению с исходным уровнем ($6,7 \pm 0,1\%$), монотерапия АЛО – на 0,4% ($p < 0,001$). Динамика снижения уровня глюкозы в плазме крови натощак также была более выраженной

ной в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$). В данном исследовании впервые было продемонстрировано, что комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном улучшает функцию островковых клеток по сравнению с монотерапией алоглиптином или плацебо у пациентов с неосложненным СД 2 типа и с гликемией чуть выше целевого значения при приеме одного ПССП. Чувствительность к инсулину улучшалась сильнее в группе комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном (рис. 13). Комбинированная терапия также характеризовалась благоприятным профилем переносимости без увеличения числа нежелательных явлений [92].

Таким образом, благодаря одновременному устранению множественных дефектов СД 2 типа комбинированная терапия препаратом Инкресинк® позволит устойчиво и безопасно контролировать гликемию в отличие от монотерапии.

Заключение

Комбинация АЛО и ПИО (препарат Инкресинк®) устраняет многочисленные метаболические дефекты, ассоциированные с развитием СД 2 типа. Что касается дефекта на уровне β-клеток, то ПИО снижает липотоксичность и оказывает прямое воздействие через PPAR-γ, увеличивая секрецию инсулина и облегчая работу β-клеток, АЛО улучшает функцию β-клеток, увеличивая секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона в ответ на повышенный уровень глюкозы в плазме крови. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона обеспечивает аддитивный эффект в отношении снижения уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак. При этом риск развития гипогликемий сходен с таковым при приеме плацебо. Монотерапия алоглиптином не влияет на массу тела, тогда как комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном ассоциируется с прибавкой веса на 1–3 кг в течение первого года. Ослабить этот нежелательный эффект может соблюдение диеты. Комбинированная терапия препаратом Инкресинк® также снижает уровень высокочувствительного С-реактивного белка и повышает уровень адипонектина.

Комбинация АЛО и ПИО устраняет инсулинорезистентность и улучшает функцию островковых клеток у пациентов с СД 2 типа, обладает благоприятным профилем безопасности, обеспечивает стойкое и продолжительное снижение уровня HbA1c с крайне низким риском развития гипогликемий.

К преимуществам комбинации АЛО и ПИО следует отнести комплаентный режим приема – один раз в день. Фиксированная комбинация алоглиптина и пиоглитазона может помочь обратить вспять прогрессирование патофизиологических процессов при СД благодаря мультимодальному механизму действия. С учетом нарративной тенденции в управлении СД 2 типа крайне важно не только принимать во внимание существование подобного комбинированного подхода, но и внедрять его в повседневную клиническую практику. 🌐



Литература

1. Scherthner G., Currie C.J., Scherthner G.H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013 // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S155–S161.
2. IDF. *Diabetes Atlas*. 9th ed., 2019.
3. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care*. 1999. Vol. 26. № 4. P. 771–789.
4. Mercurio V., Carlomagno G., Fazio V., Fazio S. Insulin resistance: is it time for primary prevention? // *World J. Cardiol*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 1–7.
5. Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T. et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 4. P. 714–719.
6. De Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2014. Vol. 80. № 1. P. 47–56.
7. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S127–S138.
8. Eldor R., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Suppl. 2. P. S162–S174.
9. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
10. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 1104–1115.
11. Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Young L.H. et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 10. P. 1684–1692.
12. DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*), Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9541. P. 1096–1105.
13. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L. et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 44. P. 1150–1156.
14. Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M. et al. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: results from ACT NOW // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016. Vol. 101. № 5. P. 2056–2062.
15. Zinman B., Harris S.B., Neuman J. et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9735. P. 103–111.
16. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. № 9. P. 2796–2803.
17. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 2. P. 517–522.
18. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y. et al. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2007. Vol. 292. № 3. P. E871–E883.
19. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents // *Endocr. Rev*. 2019. Vol. 40. № 6. P. 1447–1467.
20. Lebovitz H.E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications // *Curr. Diab. Rep*. 2019. Vol. 19. № 12. P. 151.
21. Erdmann E., Wilcox R. Pioglitazone and mechanisms of CV protection // *QJM*. 2010. Vol. 103. № 4. P. 213–228.
22. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9493. P. 1279–1289.
23. Nesti L., Tricò D., Mengozzi A., Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug // *Cardiovasc. Diabetol*. 2021. Vol. 20. № 1. P. 109.
24. Zhou Y., Huang Y., Ji X. et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020. Vol. 105. № 5. P. dgz252.
25. Perdigoto A.L., Young L.H., Inzucchi S.E. Pioglitazone and cardiovascular risk reduction: time for a second look? // *Cardiovasc. Endocrinol*. 2017. Vol. 6. № 2. P. 55–61.
26. Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B. et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. Vol. 49. № 17. P. 1772–1780.

27. Wilcox R., Bousser M.G., Betteridge D.J. et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04) // Stroke. 2007. Vol. 38. № 7. P. 865–873.
28. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 14. P. 1321–1331.
29. Yaghi S., Furie K.L., Viscoli C.M. et al. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the iris trial (insulin resistance intervention after stroke) // Circulation. 2018. Vol. 137. № 5. P. 455–463.
30. Thethi T.K., Bilal A., Pratley R.E. Cardiovascular outcome trials with glucose-lowering drugs // Curr. Cardiol. Rep. 2021. Vol. 23. № 7. P. 75.
31. Young L.H., Viscoli C.M., Schwartz G.G. et al. Heart failure after ischemic stroke or transient ischemic attack in insulin-resistant patients without diabetes mellitus treated with pioglitazone // Circulation. 2018. Vol. 138. № 12. P. 1210–1220.
32. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 21. P. 2572–2581.
33. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 299. № 13. P. 1561–1573.
34. Schneider C.A., Ferrannini E., DeFronzo R. et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. № 1. P. 182–187.
35. Brunelli S.M., Thadhani R., Ikizler T.A., Feldman H.I. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 9. P. 961–968.
36. Doehner W., Erdmann E., Cairns R. et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population // Int. J. Cardiol. 2012. Vol. 162. № 1. P. 20–26.
37. Desouza C.V., Shivaswamy V. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: safety and efficacy review // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. 2010. № 3. P. 43–51.
38. Kasliwal R., Wilton L.V., Shakir S.A. Monitoring the safety of pioglitazone: results of a prescription-event monitoring study of 12,772 patients in England // Drug Saf. 2008. Vol. 31. № 10. P. 839–850.
39. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08) // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 11. P. 2773–2778.
40. Erdmann E., Harding S., Lam H., Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 3. P. 266–273.
41. Levin D., Bell S., Sund R. et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 3. P. 493–504.
42. Lewis J.D., Ferrara A., Peng T. et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 4. P. 916–922.
43. Betteridge D.J. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with type 2 diabetes // Diabet. Med. 2011. Vol. 28. № 7. P. 759–771.
44. Colhoun H.M., Livingstone S.J., Looker H.C. et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs // Diabetologia. 2012. Vol. 55. № 11. P. 2929–2937.
45. Dormandy J., Bhattacharya M., van Troostenburg de Bruyn A.R. et al. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive // Drug Saf. 2009. Vol. 32. № 3. P. 187–202.
46. Loke Y.K., Singh S., Furberg C.D. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis // CMAJ. 2009. Vol. 180. № 1. P. 32–39.
47. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 2. P. 129–137.
48. Del Prato S., Chilton R. Practical strategies for improving outcomes in T2DM: the potential role of pioglitazone and DPP4 inhibitors // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 4. P. 786–799.
49. DeFronzo R.A., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., Nissen S.E. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes // Diab. Vasc. Dis. Res. 2019. Vol. 16. № 2. P. 133–143.
50. Triplitt C., Cersosimo E., DeFronzo R.A. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment // Vasc. Health Risk Manag. 2010. Vol. 6. P. 671–690.
51. Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // Diabetologia. 1986. Vol. 29. № 1. P. 46–52.
52. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. 2004. Vol. 47. № 3. P. 357–366.
53. Meier J.J., Nauck M.A., Schmidt W.E., Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited // Regul. Pept. 2002. Vol. 107. № 1–3. P. 1–13.



54. Jones I.R., Owens D.R., Luzio S. et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1989. Vol. 32. № 9. P. 668–677.
55. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 8. P. 3717–3723.
56. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. № 1. P. 301–307.
57. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
58. Deacon C.F. Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9. Suppl. 1. P. 23–31.
59. Jarvis C.I., Cabrera A., Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol. 47. № 11. P. 1532–1539.
60. Ferrannini E., Bjorkman O., Reichard G.A.Jr. et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study // *Diabetes*. 1985. Vol. 34. № 6. P. 580–588.
61. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment // *Curr. Diab. Rep.* 2003. Vol. 3. № 5. P. 365–372.
62. Ahrén B. Insulinotropic action of truncated glucagon-like peptide-1 in mice // *Acta Physiol. Scand.* 1995. Vol. 153. № 2. P. 205–206.
63. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S. et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987. Vol. 84. № 10. P. 3434–3438.
64. Kashima Y., Miki T., Shibasaki T. et al. Critical role of cAMP-GEFII – Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 49. P. 46046–46053.
65. Müller W.A., Faloon G.R., Aguilar-Parada E., Unger R.H. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion // *N. Engl. J. Med.* 1970. Vol. 283. № 3. P. 109–115.
66. Unger R.H., Aguilar-Parada E., Müller W.A., Eisentraut A.M. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. № 4. P. 837–848.
67. Aguilar-Parada E., Eisentraut A.M., Unger R.H. Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects // *Am. J. Med. Sci.* 1969. Vol. 257. № 6. P. 415–419.
68. Larsson H., Berglund G., Ahrén B. Glucose modulation of insulin and glucagon secretion is altered in impaired glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 6. P. 1778–1782.
69. Ahrén B., Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 11. P. 1998–2003.
70. Larsson H., Ahrén B. Glucose intolerance is predicted by low insulin secretion and high glucagon secretion: outcome of a prospective study in postmenopausal Caucasian women // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. № 2. P. 194–202.
71. Unger R.H. Glucagon physiology and pathophysiology // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. № 8. P. 443–449.
72. Heller R.S., Kieffer T.J., Habener J.F. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. № 5. P. 785–791.
73. Kolterman O.G., Buse J.B., Fineman M.S. et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 7. P. 3082–3089.
74. Keating G.M. Alogliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2015. Vol. 75. № 7. P. 777–796.
75. Said S., Nwosu A.C., Mukherjee D., Hernandez G.T. Alogliptin; a review of a new dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2014. Vol. 14. № 1. P. 64–70.
76. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4 // *Ожирение и метаболизм*. 2014. Т. 11. № 4. С. 25–31.
77. Marino A.B., Cole S.W. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications // *J. Pharm. Pract.* 2015. Vol. 28. № 1. P. 99–106.
78. Kaku K., Kisanuki K., Shibata M., Oohira T. Benefit-risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Drug Saf.* 2019. Vol. 42. № 11. P. 1311–1327.
79. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
80. White W.B., Kupfer S., Zannad F. et al. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 7. P. 1267–1273.
81. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9982. P. 2067–2076.

82. Ferreira J.P., Mehta C., Sharma A. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial // BMC Med. 2020. Vol. 18. № 1. P. 165.
83. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P. et al. Alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial // Am. J. Med. 2018. Vol. 131. № 7. P. 813–819.
84. PRODUCT MONOGRAPH NESINA® alogliptin (as alogliptin benzoate) 6.25 mg, 12.5 mg and 25 mg tablets ATC Code: A10BH04 Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. Takeda Canada Inc. 22 Adelaide Street West, Suite 3800 Toronto Ontario M5H 4E3, 2013.
85. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 12. P. 2315–2317.
86. DeFronzo R.A., Triplitt C.L., Abdul-Ghani M., Cersosimo E. Novel agents for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Spectr. 2014. Vol. 27. № 2. P. 100–112.
87. Tomlinson B., Chan P., Lam C.W.K. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes // Expert. Opin. Pharmacother. 2021. P. 1–14.
88. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J. et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 11. P. 2406–2408.
89. Wang B., Sun Y., Sang Y. et al. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: a system review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97. № 46. P. e12633.
90. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1088–1096.
91. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 5. P. 1615–1622.
92. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 170. № 4. P. 565–574.

Tandem of Alogliptin and Pioglitazone is a New Alliance in the Fight Against Diabetes Type 2

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof., Head of Endocrin and Metabolic Disorders Department of MCRC named after A.S. Loginov^{1,2}, Ya.A. Belolipetsky³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

³ JSC 'Nizhpharm' (STADA Arzneimittel AG), Moscow

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

Type 2 diabetes mellitus (DM) is the chronic progressive violation of carbohydrate metabolism, the prevalence of which is rapidly increasing. Patients with diabetes type 2 have a two – to four-fold increase in the likelihood of developing cardiovascular complications compared to patients without diabetes type 2. Most of these patients have insulin resistance and concomitant metabolic disorders, which in themselves belong to cardiovascular risk factors.

The increased risk of cardiovascular complications is mainly due to lipid metabolism disorders, arterial hypertension, chronic intravascular inflammation and proatherothrombotic condition. The contribution of hyperglycemia is definitely less. At the same time, it differs in patients with different types of diabetes mellitus. It is known that over time, glycemic control against the background of monotherapy with oral hypoglycemic drugs is gradually lost, which encourages the use of combination therapy and 'new' antidiabetic agents, which, unfortunately, may not be available or unacceptable for some patients. However, for a number of reasons, the intensification of therapy is often delayed by several years, which can lead to irreversible consequences. Today, it is becoming extremely important to intentionally avoid clinical inertia, to start using fixed combinations of two hypoglycemic drugs with a complementary mechanism of action and a favorable safety profile as early as possible, as well as focus on slowing the progression of diabetes type 2 and preserving the function of beta cells. Incretin-directed therapy using dipeptidyl peptidase 4 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists in combination with other hypoglycemic drugs, and metformin and/or pioglitazone, seems to be an attractive option for early intensification of treatment, which will delay the appointment of insulin.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, incretin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, – эффективный контроль гликемии и факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, – эффективный контроль гликемии и факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-38-42

Одной из наиболее часто используемых двойных комбинаций сахароснижающих препаратов является комбинация ингибитора дипептидилпептидазы 4 и метформина. Данная комбинация обеспечивает комплементарное действие, что позволяет сразу влиять на несколько звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин в сочетании с метформинном оказывает протективный эффект на β -клетки, что может способствовать снижению скорости прогрессирования заболевания. В настоящее время доказаны преимущества использования комбинации ситаглиптина и метформина в долгосрочном контроле гликемии. Кроме того, получены убедительные данные о возможном протективном влиянии ингибиторов дипептидилпептидазы 4, в частности ситаглиптина, и метформина на сердечно-сосудистую систему.

Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, позволяет повысить эффективность терапии, при этом сохраняется удобный для пациента режим дозирования, что повышает приверженность проводимому лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, контроль гликемии, сердечно-сосудистые риски, Велметия

Сахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным социально значимым заболеванием, сопряженным с риском развития тяжелой сердечно-сосудистой и почечной патологии. Выбор сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД 2 типа может оказать существенное влияние на прогноз заболевания и развитие его поздних осложнений. Учитывая прогрессирующий характер течения СД 2 типа, большое значение отводится своевременному назначению комбинированной сахароснижающей терапии с использованием двух или трех препаратов с комплементарным механизмом действия. В настоящее время доступен большой спектр сахароснижающих препаратов, и перед эндокринологом встает вопрос выбора наилучшей комбинации для конкретного пациента.

Согласно современным рекомендациям по лечению СД 2 типа, базовым препаратом остается метформин. В то же время второй и третий компоненты комбинирован-

ной сахароснижающей терапии должны быть выбраны с учетом наличия коморбидных состояний, осложнений диабета, риска гипогликемий и возраста пациента.

Одной из наиболее часто используемых двойных комбинаций сахароснижающих препаратов является комбинация ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и метформина. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, назначение ингибиторов ДПП-4 приоритетно у пациентов, которым важно избежать гипогликемических реакций [1].

Ситаглиптин – первый зарегистрированный препарат из группы ингибиторов ДПП-4, эффекты которого хорошо изучены в большом числе экспериментальных и клинических исследований. В данной статье описываются преимущества использования комбинации ситаглиптина и метформина в долгосрочном контроле гликемии, а также изложены данные последних исследований о воз-



можном протективном влиянии ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина, и метформина на сердечно-сосудистую систему.

Назначение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина позволяет улучшить эффективность терапии и сохранить удобный для пациента режим дозирования, что повышает приверженность лечению.

Препарат Велметия представляет собой фиксированную комбинацию ситаглиптина и метформина, которая доступна в двух вариантах дозировок: ситаглиптин 50 мг и метформин 850 мг и ситаглиптин 50 мг и метформин 1000 мг.

Характеристика компонентов препарата Велметия

Ситаглиптин относится к ингибиторам ДПП-4, которые замедляют эндогенную деградацию инкретинов, что приводит как минимум к двукратному увеличению уровня глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида в крови. Это стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Применение ситаглиптина разрешено как в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями у пациентов с СД 2 типа с противополоказаниями или непереносимостью метформина, так и в виде двойной или тройной комбинированной терапии в сочетании с производными сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 и инсулином. Терапия ситаглиптином ассоциирована с низким риском развития гипогликемий из-за его глюкозозависимого механизма действия, имеет нейтральное влияние на вес и благоприятный профиль побочных эффектов.

Метформин занимает прочное место в различных схемах терапии СД 2 типа. Он относится к наиболее часто назначаемой сахароснижающей терапии первой линии.

Основное действие метформина связано со снижением выработки глюкозы в печени, что является основным патогенетическим звеном СД 2 типа. У большинства пациентов с СД 2 типа в постпрандиальном состоянии отмечается парадоксальное повышение уровня глюкагона и продукции глюкозы печенью, а не снижение, наблюдаемое у лиц с нормогликемией.

Метформин также увеличивает утилизацию периферической глюкозы, чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает оксигенацию жирных кислот и всасывание углеводов в кишечнике.

Действие метформина на клеточном уровне в печени и мышцах связано с активацией аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), сенсора энергетического гомеостаза.

Метформин ассоциирован с минимальным риском развития гипогликемий и увеличения массы тела.

Монотерапия метформином также может применяться на стадии предиабета для замедления прогрессирования нарушений углеводного обмена.

При развитии СД 2 типа использования одного метформина часто бывает недостаточно для поддержания длительного гликемического контроля, а также профилактики развития поздних осложнений, поэтому требуется добавление других сахароснижающих препаратов. Мет-

формин может использоваться в сочетании с сахароснижающими препаратами как неинсулинового, так и инсулинового ряда.

Ситаглиптин в комбинации с метформином считается эффективной и безопасной опцией как для двойной, так и для тройной схемы сахароснижающей терапии. Оба препарата имеют комплементарный механизм действия, направленный на несколько патофизиологических дефектов при СД 2 типа. Ситаглиптин глюкозозависимо увеличивает секрецию инсулина, а метформин снижает глюконеогенез в печени и сенситилизует периферические ткани к действию инсулина [2].

Эффективность комбинации ситаглиптина и метформина

В настоящее время активно обсуждается раннее назначение комбинации сахароснижающих препаратов пациентам с СД 2 типа, не получавшим лечения. Согласно алгоритмам помощи пациентам с впервые выявленным СД, у которых целевое значение гликированного гемоглобина (HbA1c) превышено более чем на 1,5%, сразу показаны два сахароснижающих препарата [3].

Эффективность стартовой терапии комбинацией ситаглиптина и метформина в плане длительного (54 недели) поддержания гликемического контроля была доказана у 885 пациентов с СД 2 типа, у которых на фоне соблюдения диеты уровень HbA1c составлял от 7,5 до 11% [4].

Использование фиксированных комбинаций у таких больных позволяет добиваться выраженного сахароснижающего действия без усложнения схемы лечения.

В исследовании с участием 1250 пациентов с СД 2 типа, не получавших ранее сахароснижающей терапии и исходно имевших средний уровень HbA1c 9,9%, старт с фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина по сравнению со стартом с монотерапии метформином привел к улучшению гликемического контроля и более низкой частоте побочных эффектов (боль в животе и диарея) [5].

Именно поэтому препарат Велметия может активно назначаться не только пациентам, у которых монотерапия метформином оказалась неэффективной, но и пациентам с впервые установленным диагнозом СД 2 типа и высокими нецелевыми цифрами HbA1c.

Комбинация ситаглиптина и метформина может способствовать дополнительному снижению уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа, получающих базальный инсулин. Не секрет, что достаточно часто терапии базальным инсулином в комбинации с метформином оказывается недостаточно для достижения стойкого гликемического контроля и возникает потребность в добавлении третьего сахароснижающего препарата с минимальным риском развития гипогликемических реакций. J. Vilsboll и соавт. изучали эффективность и безопасность ситаглиптина в дозе 100 мг/сут при добавлении к инсулинотерапии (≥ 15 ЕД/сут) в комбинации с метформином (≥ 1500 мг/сут) или без него. Средний исходный уровень HbA1c составлял 8,7%. В группе ситаглиптина удалось добиться дополнительного снижения HbA1c на 0,6%, в то же время группе плацебо изменения значений HbA1c не произошло [6].

Сочетанное влияние на β -клетки

Сахарный диабет 2 типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием, что связано с постепенным снижением пула функционирующих β -клеток. Ингибиторы ДПП-4 в качестве монотерапии улучшают функцию β -клеток, что выражается в повышении значений индекса НОМА-В. В частности, это было доказано результатами метаанализа, недавно проведенного Х. Луи и соавт. [7]. Поэтому на фоне применения ингибиторов ДПП-4 можно ожидать замедления прогрессирования диабета.

Установлено также, что ситаглиптин в комбинации с метформином оказывает более выраженное положительное влияние на β -клетки по сравнению с его применением в виде монотерапии [8].

Замедление прогрессирования атеросклероза

Макрососудистые осложнения, такие как сердечно-сосудистые заболевания, являются основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа. Среди них атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания составляют до 75%.

Атеросклероз – основная причина развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и болезни периферических артерий. Формирование атеросклеротической бляшки связано с хроническим прогрессирующим воспалением артериальной стенки, дисфункцией эндотелиальных клеток и накоплением субэндотелиальных липопротеинов.

Недавний метаанализ D.K. Zeng и соавт., включавший 32 исследования по кардиобезопасности, показал, что ситаглиптин не увеличивал риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Согласно данным большого числа исследований, ингибиторы ДПП-4 обладают антиатерогенным действием с возможностью стабилизации атеросклеротических бляшек и снижения сосудистого воспаления [10]. Эффекты ингибиторов ДПП-4 опосредованы через модуляцию воспалительного ответа, уменьшение толщины комплекса «интима – медиа», улучшение липидного профиля, модуляцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток (рис. 1) [11]. В частности, на моделях атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (ApoE - / -) лечение ситаглиптином ассоциировалось с меньшим числом атеросклеротических бляшек по сравнению с контролем, особенно в дуге аорты и брюшной аорте [12]. Ситаглиптин *in vitro* предотвращал образование пенистых клеток – ключевого компонента атеросклеротических бляшек [13].

У пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца применение ситаглиптина по сравнению с традиционным лечением значительно снижало скорость прогрессирования коронарного атеросклероза [14]. В исследовании были включены 149 пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца, у которых была по крайней мере одна атеросклеротическая бляшка с сужением просвета в коронарной артерии от 20 до 80%. С помощью трехмерной количественной коронарной ангиографии исходно и через 18 месяцев оценивался процентный объем атеромы. Было установлено, что в группе ситаглиптина увеличение объема атеромы значительно замедлилось по сравнению с группой контроля – 1,69 и 5,13% соответственно ($p = 0,023$).

Большое число исследований продемонстрировало, что ингибиторы ДПП-4 независимо от их гипогликемических эффектов играют защитную роль при атеросклерозе [15]. Доказано, что метформин также обладает кардиопротективным эффектом у пациентов с СД 2 типа и может снижать частоту сердечно-сосудистых событий при длительном использовании [16]. Все больше данных свидетельствует о том, что метформин независимо от своего гипогликемического эффекта оказывает антисклеротическое воздействие. Исследования на животных моделях показали, что метформин может тормозить формирование атеросклеротической бляшки, снижать ее кальцификацию и таким образом повышать стабильность, уменьшая риск тромбообразования [17, 18].

Влияние на макрофаги и факторы воспаления

В ряде исследований подтверждено влияние ингибиторов ДПП-4 на макрофаги, которые играют активную роль в патогенезе атеросклероза. Экспрессия ДПП-4 отмечена в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [19]. Ингибиторы ДПП-4 через регуляцию АМРК могут вызывать изменение циркулирующих и локально экспрессируемых медиаторов воспаления, которые способствуют инфильтрации моноцитов и макрофагов. Эти эффекты ингибиторов ДПП-4 не зависят от снижения массы тела и уменьшения глюкозы в крови.

Предполагается, что у метформина также могут быть некоторые противовоспалительные свойства [20, 21]. Боль-



Примечание. ET-1 – эндотелин 1, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1) – ингибитор активатора плазминогена 1, SDF-1 α (Stromal Cell-Derived Factor 1 α) – фактор стромальных клеток 1 α , MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) – цитокин, относящийся к группе СС-хемокинов (β -хемокинов), CCL-12 (Chemokine (C-C motif) Ligand 12) – хемокиновый лиганд 12, цитокин, принадлежащий к семейству СС-хемокинов.

Рис. 1. Влияние ингибиторов ДПП-4 на атеросклеротический процесс

шой интерес вызывают данные о том, что метформин может снижать уровень С-пептида, независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и выраженность воспаления. Механизм такого действия может быть связан с активацией АМРК, что приводит к ингибированию транскрипционного ядерного фактора кВ, под контролем которого находится процесс системного воспаления [22].

Воздействие на эндотелиальную дисфункцию

Терапия ингибиторами ДПП-4 связана со значительным улучшением функции эндотелия сосудов при СД 2 типа, причем это действие проявляется независимо от степени снижения гликемии.

В исследовании J. Matsubara и соавт. у пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца было отмечено значительное улучшение эндотелиальной функции после шести месяцев терапии ситаглиптином в дозе 50 мг/сут по сравнению с традиционным лечением [23]. Эндотелиальную функцию оценивали по индексу реактивной гиперемии с помощью периферической артериальной тонометрии. При сравнимых уровнях глюкозы, липидов, инсулина натощак как исходно, так и в динамике показатель эндотелиальной функции значительно улучшился в группе ситаглиптина. Кроме того, лечение ситаглиптином привело к значительному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка.

Влияние на липидный обмен и артериальное давление

В дополнение к гипогликемическим эффектам ингибиторы ДПП-4 участвуют в контроле факторов риска развития атеросклероза, таких как липиды крови и артериальное давление (рис. 2).

Дислипидемия вносит существенный вклад в развитие атеросклероза. Ряд исследователей доказали, что ингибиторы ДПП-4 снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и свободных жирных кислот и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с СД 2 типа [24]. Предполагают, что ингибиторы ДПП-4 могут изменять экспрессию ферментов печени, ответственных за окисление и биосинтез липидов, а также снижать секрецию кишечных липопротеинов, богатых триглицеридами, вследствие чего улучшается липидный профиль.

Литература

1. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 2. P. 221–228.
2. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy // Drug Des. Devel. Ther. 2016. Vol. 10. P. 2263–2270.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 9-й выпуск, 2019.
4. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 3. P. 569–583.
5. Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.



Рис. 2. Влияние ингибиторов ДПП-4 на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Артериальная гипертензия также является значимым фактором риска развития атеросклероза. Во многих исследованиях подтверждено, что ингибиторы ДПП-4 могут снижать систолическое и диастолическое артериальное давление. В одном из исследований с участием 18 пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией, не страдавших диабетом, ситаглиптин значительно уменьшал систолическое артериальное давление [25].

Заключение

Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, обеспечивает комплементарное действие на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Препарат Велметия может назначаться пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, у которых значимо превышен целевой уровень HbA1c, пациентам, не достигающим контроля гликемии на фоне применения метформина, производных сульфонилмочевины, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, а также пациентам, находящимся на терапии базальным инсулином.

Ситаглиптин в сочетании с метформином оказывает протективный эффект в отношении β -клеток, что может способствовать снижению скорости прогрессирования заболевания.

Кроме того, согласно данным многочисленных исследований, ситаглиптин и метформин способны затормозить развитие атеросклероза – основной причины сердечно-сосудистой смерти пациентов с СД 2 типа. 🌐

6. Vilsboll J., Rosenstock H., Jarvinen Y. *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 167–177.
7. Lyu X., Zhu X., Zhao B. *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. ID 44865.
8. Williams-Herman D., Xu L., Teng R. *et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 67–76.
9. Zeng D.K., Xiao Q., Li F.Q. *et al.* Cardiovascular risk of sitagliptin in treating patients with type 2 diabetes mellitus // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39. № 7. ID BSR20190980.
10. Liu H., Guo L., Xing J. *et al.* The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 875. ID 173037.
11. Gallego-Colon E., Wojakowski W., Francuz T. Incretin drugs as modulators of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 278. P. 29–38.
12. Zeng Y., Li C., Guan M. *et al.* The DPP-4 inhibitor sitagliptin attenuates the progress of atherosclerosis in apolipoprotein-E-knockout mice via AMPK- and MAPK-dependent mechanisms // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 32.
13. Dai Y., Wang X., Ding Z. *et al.* DPP-4 inhibitors repress foam cell formation by inhibiting scavenger receptors through protein kinase C pathway // *Acta Diabetol.* 2014. Vol. 51. № 3. P. 471–478.
14. Li B., Luo Y.R., Tian F. *et al.* Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* 2020. Vol. 300. P. 10–18.
15. Gong Q., Rajagopalan S., Zhong J. Dpp4 inhibition as a therapeutic strategy in cardiometabolic disease: incretin-dependent and -independent function // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 197. P. 170–179.
16. Kooy A., de Jager J., Lehert P. *et al.* Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 6. P. 616–625.
17. Forouzandeh F., Salazar G., Patrushev N. *et al.* Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3. № 6. P. e001202.
18. Cai Z., Ding Y., Zhang M. *et al.* Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase α 1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo // *Circ. Res.* 2016. Vol. 119. № 3. P. 422–433.
19. Zhong J., Rao X., Deilulis J. *et al.* A potential role for dendritic cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 149–157.
20. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. *et al.* Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status // *Circ. Res.* 2016. Vol. 119. № 5. P. 652–665.
21. Xin G., Wei Z., Ji C. *et al.* Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 36222.
22. Kim J., Kwak H.J., Cha J.Y. *et al.* Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. № 33. P. 23246–23255.
23. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. № 5. P. 1337–1344.
24. Cha S.A., Park Y.M., Yun J.S. *et al.* A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 58.
25. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C. *et al.* Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 5. P. 592–598.

Velmetia, the Fixed Combination of Sitagliptin and Metformin – is the Effective Control of Glycaemia and Risk Factors for Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

One of the most often used double combinations of hypoglycemic drugs is the combination of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin. This combination provides the complementary effect, which allows you to influence several links in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus immediately. Sitagliptin in the combination with metformin has the protective effect on β -cells, which may contribute to the decrease in the rate of the disease progression. Currently, the advantages of using the combination of sitagliptin and metformin in the long-term control of glycaemia have been proven. In addition, convincing data have been obtained on the possible protective effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, in particular sitagliptin and metformin on the cardiovascular system. Velmetiya, the fixed combination of sitagliptin and metformin, allows enhancing the effectiveness of therapy, while maintaining a patient-friendly dosage regimen, which increases adherence to the treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycemic control, cardiovascular risks, Velmetiya

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Дисфункция щитовидной железы и вспомогательные репродуктивные технологии

Н.С. Мартиросян, к.м.н., Н.А. Петунина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Нарине Степановна Мартиросян, narinarine@list.ru

Для цитирования: Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. Дисфункция щитовидной железы и вспомогательные репродуктивные технологии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 44–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-44-48

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ), особенно манифестный и субклинический гипотиреоз, ассоциируется с нарушением менструальной функции и снижением фертильности. В некоторых случаях проблемы с зачатием и вынашиванием могут сохраняться и после наступления стойкого эутиреоза, особенно у пациенток с аутоиммунной патологией ЩЖ. В таких случаях беременность может наступить в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в первую очередь экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). В последние годы повсеместно отмечается неуклонный рост числа проводимых циклов ВРТ. Субклинический гипотиреоз и носительство антитиреоидных антител чаще встречаются у женщин с бесплодием, планирующих ВРТ, особенно с сопутствующим синдромом поликистозных яичников. В 2021 г. эксперты Европейской тиреологической ассоциации представили клинические рекомендации по диагностике и ведению патологии ЩЖ при подготовке и проведении цикла ВРТ. В статье рассматриваются вопросы влияния аутоиммунной патологии и дисфункции ЩЖ на исходы ВРТ, диагностики и ведения пациенток с патологией ЩЖ, планирующих беременность с помощью ЭКО/ИКСИ.

Ключевые слова: патология щитовидной железы, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

Нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) нередко встречается у женщин репродуктивного возраста и может приводить к патологическому течению беременности и родов. Распространенность субклинического гипотиреоза составляет около 5–7%, манифестного гипотиреоза – 0,2–4,5%, тиреотоксикоза – 0,3–1,0%. До 5–10% женщин репродуктивного возраста страдают аутоиммунным тиреоидитом [1].

О связи между репродуктивной системой и функцией ЩЖ стало известно еще в 1905 г., когда F. Kendle описал случай преждевременного полового созревания у пациентки с тяжелым гипотиреозом [2]. В дальнейшем была доказана ассоциация как гипотиреоза, так и гипертиреоза с репродуктивными нарушениями у женщин и мужчин [3].

Тиреоидные гормоны играют ключевую роль в росте и развитии организма, а также в функционировании практически всех органов и тканей. Гормоны ЩЖ непосредственно и опосредованно влияют на репродуктивную систему, рецепторы тиреоидных гормонов идентифицированы

в стромальных и текальных клетках гранулы яичников, в развивающихся и зрелых ооцитах. Тиреоидные гормоны потенцируют влияние гонадотропинов на синтез стероидов, совместно с фолликулостимулирующим гормоном оказывают стимулирующее воздействие на клетки гранулы яичников, экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона, хорионического гонадотропина (ХГЧ) и подавление апоптоза [3]. Во время беременности тиреоидные гормоны способствуют закладке и развитию нервной, костной и других систем плода, дифференцировке и миграции нейроцитов, формированию отделов головного мозга. С учетом того что ЩЖ плода начинает функционировать после 12-й недели гестации, в первом триместре беременности потребности плода полностью покрываются тиреоидными гормонами матери. Для обеспечения более высокой потребности ЩЖ матери претерпевает ряд физиологических изменений, в частности увеличивается объем ЩЖ – на 10% у проживающих в регионах с достаточным потреблением йода, на 20–40% – в регионах с йодным дефицитом. Как правило, продукция тридцати-



ронина (T_3) и тироксина (T_4) возрастает на 30–50%, при этом для обеспечения взрослого биосинтеза гормонов ЩЖ суточная потребность в йоде также увеличивается практически вдвое [3].

Повышение функциональной активности ЩЖ в первом триместре беременности в первую очередь обусловлено стимулирующим действием ХГЧ, представляющего собой пептидный гормон, состоящий из двух субъединиц – α и β . Структурное сходство α -субъединицы ХГЧ и тиреотропного гормона (ТТГ) объясняет стимулирующий эффект ХГЧ на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, что при беременности приводит к небольшому и кратковременному повышению концентрации свободного тироксина (св. T_4) и, как следствие, снижению уровня ТТГ, максимальное подавление которого в конце первого триместра соответствует пику концентрации ХГЧ. Кроме того, повышение уровня эстрогенов во время беременности сопровождается повышением тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к повышению уровня общего T_4 и снижению содержания свободной фракции гормона в сыворотке крови вплоть до гипотироксинемии.

Изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы во время беременности и роль гормонов ЩЖ в развитии плода обуславливают необходимость определения специфических нормальных референсных значений ТТГ у беременных. При этом до сих пор в тиреологии остается дискуссионным вопрос о скрининге нарушений функции ЩЖ у беременных.

Эволюция представлений о норме ТТГ в период беременности менялась от принятых в течение многих лет референсных границ для общей популяции до триместр-специфических норм – до 2,5 мЕд/л в первом триместре и 3,0–3,5 мЕд/л во втором и третьем, широко принятых в 2005–2017 гг., и далее до популяционных специфических норм для беременных [4].

Манифестные формы нарушения функции ЩЖ ассоциируются с изменением менструальной функции и субфертильностью. В некоторых случаях проблемы с зачатием и вынашиванием могут сохраняться и после наступления стойкого эутиреоза, особенно у пациенток с аутоиммунной патологией ЩЖ. Согласно определению экспертов Международного комитета по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий, бесплодие – заболевание репродуктивной системы, характеризующееся неспособностью наступления клинической беременности после 12 месяцев и более регулярной половой жизни без предохранения [5]. В такой ситуации беременность может наступить в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в первую очередь экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Количество проведенных циклов ВРТ за последние три десятка лет увеличилось в девять раз. Россия по данному показателю занимает пятое место в мире [5].

Учитывая высокую распространенность аутоиммунной патологии ЩЖ у женщин репродуктивного возраста, особенно со сниженной фертильностью и бесплодием, которые планируют забеременеть с помощью ВРТ, эксперты Европейской тиреологической ассоциации (European Thyroid Association – ETA), исходя из результатов исследо-

ваний, разработали в 2021 г. клинические рекомендации по диагностике и ведению патологии ЩЖ при использовании ВРТ [6].

Гипотиреоз, бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии

Манифестный гипотиреоз может быть причиной овуляторной дисфункции и недостаточности желтого тела с низким уровнем прогестерона. Различные формы нарушения менструального цикла определяются у 25–60% пациенток с гипотиреозом и только у 10% женщин без патологии ЩЖ [1]. При этом компенсация функции ЩЖ левотироксином натрия в большинстве случаев приводит к нормализации менструального цикла и соответственно фертильности.

Патогенетические механизмы при гипотиреозе связаны со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и повышением активности ароматазы, что приводит к снижению содержания общего тестостерона и эстрадиола. При гипотиреозе гиперпродукция гипоталамусом тиреотропин-рилизинг гормона увеличивает секрецию не только ТТГ, но и пролактина. Возрастание уровня пролактина может влиять на пульсирующую секрецию гонадотропинов, обуславливая развитие синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе с различными формами нарушения менструального цикла, галактореей и снижением фертильности.

Хорошо известна ассоциация субклинического гипотиреоза с неблагоприятными исходами беременности, такими как спонтанное прерывание беременности, преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды, неонатальная смерть, как при спонтанно наступившей беременности, так и вследствие применения ВРТ [7, 8]. В связи с этим актуальным является оценка влияния терапии левотироксином натрия на исходы беременности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия аутоиммунной патологии ЩЖ и способов наступления беременности. Так, назначение левотироксина пациенткам с субклиническим гипотиреозом, планирующим беременность с помощью ВРТ, снижало риск спонтанного прерывания беременности и увеличивало шансы наступления не только беременности, но и родов [9, 10]. Мета-анализ четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований не показал положительного влияния заместительной терапии левотироксином субклинического гипотиреоза, развившегося вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ), на частоту наступления беременности и живорождения, однако было отмечено значимое снижение риска прерывания беременности [11].

Таким образом, компенсация субклинического гипотиреоза целесообразна и рекомендуется всем планирующим беременность с помощью ВРТ [6].

Актуальными остаются вопросы дефиниции субклинического гипотиреоза во время беременности и нормального уровня ТТГ при планировании и ведении беременности, наступившей в результате применения ВРТ. В исследованиях уровень ТТГ > 3,5 мЕд/л ассоциировался с неблагоприятными исходами ВРТ, а назначение заместительной терапии левотироксином натрия



при уровне ТТГ > 4,0 мЕд/л увеличивало число живорождений [7, 12].

Учитывая зависимость ТТГ от этнической принадлежности, уровня потребления йода в регионе проживания и других факторов, эксперты Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций рекомендуют для каждой популяции определять свои специфические триместр-зависимые нормы ТТГ [4, 6]. В отсутствие локальных норм верхняя граница референсного диапазона при планировании любой беременности, как спонтанной, так и после ВРТ, у женщин с исходно нормальной функцией ЩЖ соответствует принятой норме для общей популяции или меньше ее на 0,5 мЕд/л, то есть около 4,0 мЕд/л. Пациентам с манифестным или субклиническим гипотиреозом, получающим заместительную терапию левотироксином натрия, рекомендуется достижение целевого уровня ТТГ < 2,5 мЕд/л в период планирования беременности до контролируемой стимуляции овуляции и в первом триместре беременности [4, 6].

Аутоиммунный тиреоидит и бесплодие

Аутоиммунный тиреоидит является одной из распространенных патологий ЩЖ и ведущей причиной развития первичного гипотиреоза. Распространенность АИТ в общей популяции зависит от пола, возраста, уровня потребления йода в регионе и, по некоторым оценкам, достигает 8–14% [3]. Встречаемость АИТ в десять раз выше среди женщин, при этом значимо выше среди пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием по сравнению с фертильными женщинами – 26,0 и 9,7% соответственно. Распространенность субклинического гипотиреоза вследствие АИТ также значимо выше у женщин с синдромом поликистозных яичников – от 10 до 25% [13]. Кроме того, АИТ ассоциируется с риском неблагоприятных исходов беременности, в частности ее прерывания, преждевременных родов [8]. Однако данные исследований противоречивы, а риск невынашивания может быть связан и с такими факторами, как возраст, уровень ТТГ, иная сопутствующая аутоиммунная патология, в том числе антифосфолипидный синдром.

Распространенность носительства антитиреоидных антител у женщин с бесплодием и нормальной функцией ЩЖ составляет около 10% [14]. У женщин, обращающихся в центры репродукции, положительные антитиреоидные антитела определяются чаще, чем в общей популяции. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данных связей, остаются не до конца понятными, поскольку большая часть данных была получена в исследованиях *in vitro* и на животных [3, 8]. Обсуждается роль локального снижения T_3 , антитиреоидных антител, выявленных в фолликулярной жидкости, и гипотезы овариальных фолликулов [15]. Кроме того, могут иметь значение ассоциированные с АИТ нарушения врожденного и приобретенного иммунитета.

В связи с этим представляется важным ответить на вопрос о возможности влияния аутоиммунной патологии при нормальной функции ЩЖ на исходы протоколов ВРТ, течение беременности и родов.

Ряд систематических обзоров и метаанализов были посвящены изучению связи между АИТ и результатами

ЭКО/ИКСИ [8, 16–18]. На сегодняшний день не получено убедительных данных о влиянии АИТ, носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и/или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) при эутиреозе на исходы ВРТ – имплантацию, число наступивших беременностей. Однако доказана ассоциация с риском самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре и снижения частоты живорождения [8, 16]. В другом метаанализе не было показано повышения риска прерывания беременности после ИКСИ у носительниц тиреоидных аутоантител [17]. В метаанализе 14 исследований также не выявлено связи АИТ с вероятностью наступления беременности и неблагоприятными исходами беременности после ЭКО/ИКСИ [18]. Не установлена также ассоциация носительства антитиреоидных антител со сниженным овариальным резервом, числом живорождений, риском прерывания беременности и неонатальных осложнений [19]. На сегодняшний день наиболее убедительными представляются данные о риске прерывания беременности у пациенток с АИТ на фоне эутиреоза.

Еще одним спорным вопросом является влияние назначения левотироксина натрия на исходы ВРТ у эутиреоидных пациенток с положительными АТ-ТПО. В ретроспективном исследовании у носительниц АТ-ТПО ответ на стимуляцию яичников и исходы ЭКО был хуже. При этом назначение левотироксина натрия положительно влияло на результаты стимуляции яичников, однако не отразилось на количестве успешных имплантаций и беременностей после ЭКО [14]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании также не было показано связи между назначением левотироксина натрия носительницам АТ-ТПО и наступлением беременности, частотой выкидышей и живорождения после ВРТ [20].

Эксперты ЕТА не рекомендуют назначение левотироксина натрия женщинам в эутиреозе с положительными АТ-ТПО, планирующим беременность с помощью ВРТ [6].

Патология щитовидной железы на фоне контролируемой стимуляции яичников

Контролируемая стимуляция овуляции является важной частью протоколов ВРТ и сопровождается быстрым и значимым повышением уровня эстрадиола, сопоставимым с повышением во второй половине беременности. Как следствие, увеличивается уровень ТСГ, что может привести к снижению уровня св. T_4 , последующей стимуляции гипопифиза и повышению содержания ТТГ. Таким образом, контролируемая стимуляция яичников (КОС) может активировать гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось вплоть до развития субклинического гипотиреоза.

Анализ изменения уровня тиреоидных гормонов на фоне контролируемой стимуляции яичников в рамках протокола ВРТ показал значимое увеличение уровня ТТГ после стимуляции и при наступлении беременности, при этом максимальное увеличение отмечалось у пациенток, исходно получавших заместительную терапию левотироксином натрия по поводу гипотиреоза [21–23]. Уровень св. T_4 при этом обычно менялся незначимо [21]. У трети эутиреоидных женщин после КОС значения ТТГ превышали 2,5 мЕд/л [22]. Высокий уровень ТТГ сохранялся длительное время и определялся у 51% пациенток с исход-

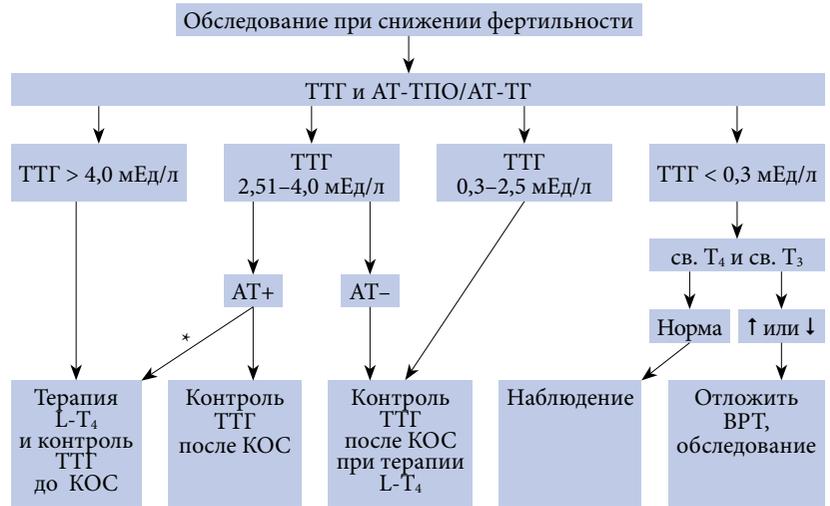


ным гипотиреозом и 16% – с нормальной функцией ЩЖ на цикле ВРТ [23]. В связи с этим у женщин, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, рекомендуется титрация дозы препарата до достижения целевого уровня ТТГ < 2,5 мЕд/л перед стимуляцией яичников [6]. Показано, что контролируемая стимуляция овуляции может приводить к развитию субклинического гипотиреоза [24]. Кроме того, в группе риска развития гипотиреоза на фоне стимуляции овуляции находятся пациентки с носительством анти тиреоидных антител, в связи с чем в данной группе пациенток целесообразен контроль ТТГ после стимуляции овуляции.

Таким образом, учитывая роль гормонов ЩЖ в функционировании репродуктивной системы, влияние манифестного и субклинического гипотиреоза на фертильность и исходы ВРТ, потенциальные риски, ассоциированные с аутоиммунной патологией ЩЖ, при обследовании бесплодной пары, планирующей беременность с помощью ВРТ, целесообразно исследование уровня ТТГ и АТ-ТПО (рисунок) [6]. При уровне ТТГ > 2,5 мЕд/л и отрицательном титре АТ-ТПО для исключения аутоиммунной патологии ЩЖ эксперты ЕТА рекомендуют проведение исследования на АТ-ТГ или ультразвукового исследования ЩЖ. Положительные АТ-ТПО ассоциируются с риском развития гипотиреоза после контролируемой стимуляции яичников и при беременности, а также с риском развития послеродового тиреоидита, что требует мониторинга функции ЩЖ у эутиреоидных лиц.

Заместительная терапия левотироксином показана всем женщинам с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ > 4,0 мЕд/л, планирующим беременность с помощью ВРТ, несмотря на наличие АТ-ТПО. Целевым уровнем ТТГ на фоне терапии левотироксином натрия при планировании беременности является уровень менее 2,5 мЕд/л.

Спорным вопросом при планировании и наступлении беременности остается терапия левотироксином натрия при уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л. Учитывая слабую доказательную базу, эксперты ЕТА полагают возможным назначение малых доз левотироксина натрия (25–50 мкг) при планировании беременности с помощью ВРТ некоторым женщинам с положительными АТ-ТПО, особенно при наличии других факторов риска, таких как возраст более 35 лет, анамнез привычного невынашивания



* В отдельных случаях.

Примечание. L-T₄ – левотироксин.

Алгоритм обследования и ведения пациенток, планирующих беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

[6]. Данные факторы риска должны быть более четко определены в будущих контролируемых исследованиях. При планировании заместительной терапии субклинического гипотиреоза преимущества могут иметь безлактозные формы левотироксина натрия, характеризующиеся большей стабильностью действующего вещества, что влияет на его биодоступность. Особенно это важно пациенткам с сопутствующей непереносимостью лактозы.

На сегодняшний день остается неоспоримой роль дисфункции и аутоиммунной патологии ЩЖ в различных аспектах женской репродуктивной дисфункции. Дисфункции и аутоиммунная патология ЩЖ непосредственно или опосредованно влияют на фертильность, течение и исходы беременности. Тем не менее, несмотря на большое количество проведенных за последнее десятилетие исследований, открытыми и актуальными остаются вопросы нормальных значений ТТГ при беременности, особенно при планировании ВРТ, и пороговых значений ТТГ для назначения левотироксина натрия с позиции влияния на исходы ВРТ, беременности и родов. 🌐

Литература

1. *Poppe K.* Management of endocrine disease: thyroid and female infertility: more questions than answers?! // Eur. J. Endocrinol. 2021. Vol. 184. № 4. P. R123–R135.
2. *Kendle F.W.* Case of precocious puberty in a female cretin // Br. Med. J. 1905. Vol. 1. № 2301. P. 246.
3. *Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D.* Thyroid function and human reproductive health // Endocr. Rev. 2010. Vol. 31. № 5. P. 702–755.
4. *Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
5. *Adamson G.D., de Mouzon J., Chambers G.M. et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 // Fertil. Steril. 2018. Vol. 110. № 6. P. 1067–1080.
6. *Poppe K., Bisschop P., Fugazzola L. et al.* 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction // Eur. Thyroid. J. 2021. Vol. 9. № 6. P. 281–295.
7. *Maraka S., Ospina N.M., O’Keeffe D.T. et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Thyroid. 2016. Vol. 26. № 4. P. 580–590.



8. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2016. Vol. 22. № 6. P. 775–790.
9. Abdel Rahman A.H., Aly Abbassy H., Abbassy A.A. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women // Endocr. Pract. 2010. Vol. 16. № 5. P. 792–797.
10. Kim C.H., Ahn J.W., Kang S.P. et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. № 5. P. 1650–1654.
11. Rao M., Zeng Z., Zhao S., Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. Vol. 16. № 1. P. 92.
12. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. Vol. 16. № 1. P. 111.
13. Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K. et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis // Endocr. Connect. 2018. Vol. 7. № 11. P. 1158–1167.
14. Revelli A., Casano S., Piane L.D. et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments // Reprod. Biol. Endocrinol. 2009. Vol. 7. P. 137.
15. Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis // Am. J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 66. № 2. P. 108–114.
16. Thangaratinam S., Tan A., Knox E. et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence // BMJ. 2011. Vol. 342. ID d2616.
17. Poppe K., Autin C., Veltri F. et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018.
18. Venables A., Wong W., Way M., Homer H.A. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biol. Endocrinol. 2020. Vol. 18. № 1. P. 120.
19. Ke H., Hu J., Zhao L. et al. Impact of thyroid autoimmunity on ovarian reserve, pregnancy outcomes, and offspring health in euthyroid women following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // Thyroid. 2020. Vol. 30. № 4. P. 588–597.
20. Negro R., Mangieri T., Coppola L. et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1529–1533.
21. Busnelli A., Cirillo F., Levi-Setti P.E. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // Fertil. Steril. 2021. Vol. 116. № 1. P. 218–231.
22. Benaglia L., Busnelli A., Somigliana E. et al. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 173. P. 53–57.
23. Busnelli A., Somigliana E., Ferrari S. et al. The long-term impact of controlled ovarian hyperstimulation on thyroid function // Endocr. Pract. 2016. Vol. 22. № 4. P. 389–395.
24. Du Y.J., Xin X., Cui N. et al. Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019. Vol. 234. P. 207–212.

Thyroid Gland Dysfunction and Assisted Reproductive Technologies

N.S. Martirosian, PhD, N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Narine S. Martirosian, narinarine@list.ru

Thyroid dysfunction, especially overt and subclinical hypothyroidism, is associated with menstrual dysfunction and decreased fertility. In some cases, problems with conception and pregnancy may persist even after euthyroidism restoration, especially in patients with thyroid autoimmunity. In such cases, pregnancy can occur as a result of the use of assisted reproductive technologies (ART), primarily in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). In recent years, a steady increase in the number of ART cycles has been observed worldwide. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are more common in women with infertility planning ART, especially with concomitant polycystic ovary syndrome. In 2021, experts from the European Thyroid Association (ETA) presented clinical guidelines for the diagnosis and management of thyroid pathology prior to and during ART cycle.

This article discusses the impact of autoimmune pathology and thyroid dysfunction on the outcomes of ART, diagnosis and management of patients with thyroid pathology planning pregnancy using IVF/ICSI.

Key words: thyroid, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection

Уважаемые коллеги!

19 ноября 2021 г. состоится ежегодная научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ»

Начало в 10.00 по московскому времени

Организаторы:

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

Председатель

Иошин Игорь Эдуардович, д.м.н., профессор, врач высшей категории, офтальмохирург, заведующий офтальмологическим центром ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист-офтальмолог Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Форматы проведения

Очно по адресу: «Ренессанс Москва Монарх Центр», Москва, Ленинградский просп., д. 31А, корп. 1
Онлайн-трансляция на сайте www.eecmedical.ru

Баллы НМО

Заявка по учебному мероприятию направлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО Минздрава России для последующего начисления баллов участникам.

Регистрация

Для подключения к конференции необходимо пройти регистрацию на сайте www.eecmedical.ru. После прохождения регистрации ссылка на трансляцию будет доступна в личном кабинете слушателя.

Технический организатор:

ООО «ИИСИ Медикал», тел./факс: +7 (499) 728-06-38, e-mail: info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама

Уважаемые коллеги!

17 декабря 2021 г. состоятся ежегодные декабрьские чтения «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

Начало в 10.00 по московскому времени

Председатели:

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России в Центральном федеральном округе

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Форматы проведения

Очно по адресу: «Аудиториум», Москва, ул. Воздвиженка, д. 9
Онлайн-трансляция на сайте www.eecmedical.ru

Баллы НМО

Заявка по учебному мероприятию направлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО Минздрава России для последующего начисления баллов участникам.

Регистрация

Для подключения к конференции необходимо пройти регистрацию на сайте www.eecmedical.ru. После прохождения регистрации ссылка на трансляцию будет доступна в личном кабинете слушателя.

Технический организатор:

ООО «ИИСИ Медикал», тел./факс: +7 (499) 728-06-38, e-mail: info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта^{1,2}

КСЕЛЕВИЯ® (ситаглиптин) Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность; период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. С осторожностью: отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяет обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). Побочное действие. Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемия регистрировалась при приеме препарата в сочетании с сульфонилмочевинной (4,7%-13,8%) и инсулином (9,6%). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто – гипогликемия, головная боль, нечасто – головокружение, запор, зуд, частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5% и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5%, но частота, которых была более чем на 0,5% выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой, остротризм и боль в конечностях. В исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптин, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, зудные живота, запор, периферические отеки, сонливость и диарея, и сухость во рту. Реакции гиперчувствительности. В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Если подозреваются развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. Буллезный пемфигоид. У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщалось пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения. Показания: препарат показан для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: в монотерапии, как дополнение к диете и физическим нагрузкам; в комбинации с метформин в качестве стартовой терапии; в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевинны, агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с монотерапией одним из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в комбинации с метформин и производными сульфонилмочевинны или в комбинации с метформин и агонистами PPAR-γ, когда диета и физическая нагрузка в сочетании с терапией двумя из перечисленных препаратов не приводят к адекватному гликемическому контролю; в качестве дополнения к инсулину (с или без метформина) в тех случаях, когда диета, физические нагрузки и стабильная доза инсулина не приводят к адекватному гликемическому контролю.

ВЕЛМЕТИЯ® (метформин + ситаглиптин) Противопоказания: известная повышенная чувствительность к ситаглиптину, метформину или какому-либо из вспомогательных веществ препарата Велметия®, сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность или нарушение функции почек (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (постоянная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции очные заболевания), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тяжелой гипоксии (в том числе, острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда), обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, лактоацидоз, применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиационных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипохолерной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у пожилых; при одновременном применении с дигоксином, панкреатит в анамнезе. Особые указания: применение у пожилых пациентов (проведение тщательного подбора дозы и регулярного контроля функции почек); панкреатит: в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата Велметия® и других потенциально опасных лекарственных препаратов; лактоацидоз – редкое, но серьезное метаболическое осложнение, развивающееся чаще всего при остром нарушении функции почек или средне-легочной болезни или сепсисе. Врач и пациент должны быть осведомлены о риске лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, ацидотическим судорогам, астенией и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями является сниженное значение pH крови (<7,35), увеличенное содержание лактата в плазме крови (>5 ммоль/л), увеличенные анионная разность и соотношение лактат/глюкоза; мониторинг функции почек: необходимо проводить оценку функции почек до начала применения препарата Велметия® и на фоне проводимой терапии (не реже 1 раза в год); у пациентов с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще – каждые 3-6 месяцев; гипогликемия; реакции гиперчувствительности; буллезный пемфигоид; хирургические вмешательства: применение препарата Велметия® следует прекратить на время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 ч после операции или восстановления перорального приема и при условии, что почечная функция была оценена повторно и признана стабильной; введение йодсодержащих контрастных препаратов; изменение клинического статуса с адекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа. Побочные эффекты: Терапевтических клинических исследований комбинированных таблеток метформин + ситаглиптин не проводилось, однако была показана биоэквивалентность комбинированных таблеток метформин + ситаглиптин и сочетанного приема ситаглиптина и метформина. Сообщалось о серьезных НР, включающих панкреатит и реакции гиперчувствительности. Частота НР, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ситаглиптина и метформина и при пострегистрационном наблюдении: часто – гипогликемия, тошнота, рвота, метеоризм; нечасто – сонливость, диарея, запор, боль в верхней части живота, зуд, редко – тромбоцитопения; частота не установлена – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, артропатия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Некоторые НР наблюдались более часто в исследованиях с комбинированным приемом метформина и ситаглиптина с другими сахароснижающими препаратами, нежели в исследованиях монотерапии ситаглиптин и метформин. Они включали гипогликемию (часто: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевинны и инсулином), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевинны), периферический отек (часто при применении в сочетании с пилотазолом), головная боль и сухость во рту (нечасто при комбинации с инсулином). В клинических и пострегистрационных исследованиях метформина очень часто сообщалось о желудочно-кишечных симптомах. Дополнительные НР, связанные с метформин, включают металлический привкус во рту (часто); лактоацидоз, нарушения функции печени, гепатит, крапивница, эритема и зуд (очень редко). Уменьшение абсорбции витамина В12, связанное с длительным применением метформина, в свою очередь может очень редко приводить к клинически значимому дефициту витамина В12 (например, к мегалобластной анемии). В исследованиях монотерапии ситаглиптин сообщались такие реакции как головная боль, гипогликемия, запор и головокружение. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; при недостаточном гликемическом контроле на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию ситаглиптин и метформин в виде монопрепаратов; в комбинации с производными сульфонилмочевинны у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевинны и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с тиазолидинонами у пациентов, ранее получавших терапию тиазолидинонами и метформин без достижения адекватного гликемического контроля; в комбинации с инсулином у пациентов, ранее получавших терапию стабильными дозами инсулина и метформина без достижения адекватного гликемического контроля.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Реклама

Компания «Берлин-Хеми / Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Велметия® ЛП-004547-131118.

Дата последнего утверждения/пересмотра: 12.2020. Информация для специалистов здравоохранения. RU-DIA-00112

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
http://www.berlin-chemie.ru

RU_XEL_VEL_05_2020_v1_print

Одобрено_11.01.2021



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

